BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 11 AVRIL 1934

PRÉSIDENCE DE M. BRUMPT, PRÉSIDENT

Membres associés étrangers.

Par suite d'une erreur matérielle, deux de nos membres associés étrangers ne figurent pas sur la liste parue au début du numéro de janvier.

J. VAN LOGHEM, Dir. Inst. Hyg. trop., Centrale Bockerij, Amsterdam.

C. A. WENYON, Dir. Welcome Bureau S. research, Enston road, Londres N. W. 1.

Présentation d'ouvrages.

Les Secrétaires Généraux parmi les pièces imprimées de la correspondance signalent les deux ouvrages suivants :

La Gangosa et les Rhino-pharyngites mutilantes des tropiques, par le Dr GEORGES GALINIER, 87 pages, Jouve, imprimeurs. Paris, 1934.

Researches on tropical typhus, par L. ANIGSTEIN, 1933, Kyle, Palmer and Co editors, Kuala Lumpur.

Démonstration

Sang de mouton atteint d'anémie,

Transmis par le laboratoire d'Onderstepoort.

Les parasites ont été observés pour la première fois dans des frottis de sang d'un mouton « A », splénectomisé, utilisé dans une expérience sur la rickettsiose (Heartwater). Le sang de ce mouton « A » a été injecté sous la peau de deux moutons non splénectomisés et les parasites ont été trouvés dans des frottis de sang de ces moutons. Des passages en série ont été réalisés avec succès. Le mouton 32.704 — dont le sang est montré aujourd'hui — correspond au 10e passage.

L'inoculation au mouton des organes est positive après quelques jours. Les symptômes de la maladie du mouton sont : anémie grave, fièvre après une période d'incubation qui peut n'être que de 4 à 5 jours. La mortalité est élevée.

La morphologie du parasite est identique à celle de l'*Eperythrozoon* de la souris.

Une note préliminaire est à l'impression dans l'*Onderstepoort Journal*.

Communications

Rickettsia et typhus exanthématique,

Par P. LÉPINE et Mlle F. BILFINGER.

Nous désirons présenter quelques remarques sur certaines propriétés du virus exanthématique, plus particulièrement du virus murin, objet de nos études, dans ses relations avec les *Rickettsia* considérées en tant que forme visible de ce virus.

L'occasion de ces remarques, que nous réservions pour un travail d'ensemble sur le sujet, nous est donnée par une note de Mme Panayotatou, communiquée à la séance du 8 novembre 1933 et parue dans ce *Bulletin* (1).

Nous n'aurions pas songé à critiquer les expériences de cet auteur, pour insolites qu'elles paraissent, ainsi que l'ont déjà souligné J. Laigret et R. Durand (2), si l'un de nous ne se trouvait directement mis en cause par les conclusions même de Mme Panayotatou qui termine sur ces mots : « ... nos expériences confirment les résultats de passage obtenus par Lépine avec le virus d'Athènes ».

Or, les travaux visés dans cette phrase, aussi bien que d'autres encore inédits, aboutissent à des conclusions diamétralement opposées à celle de Mme Panayotatou, et si nous y insistons, ce n'est pas pour nous donner une vaine attitude de censeur, mais afin d'essayer de tirer de nos observations ce qu'il peut y avoir d'intéressant pour l'étude dogmatique du typhus.

I. Filtrabilité du virus du typhus exanthématique. — C'est là le titre même de la note de Mme Panayotatou, qui a obtenu, avec une facilité véritablement déconcertante, lors de six passages consécutifs, six filtrations du virus exanthématique sur bougie L_3 (et ce, notons-le, sans allongement, chez l'animal, de la période d'incubation).

Ces résultats nous ont paru surprenants. Les expériences de l'un de nous, rapportées dans un mémoire détaillé (3), avaient abouti (*loc. cit.*, p. 297), en effet, à la conclusion que le virus exanthématique traversait les bougies L_2 (deux essais positifs), et non les bougies L_3 (trois essais négatifs).

Nous avons repris ces expériences, et dans des conditions rigoureuses, employant chaque fois des bougies neuves et prenant pour matériel infectieux soit le cerveau, soit la rate, soit le broyat de la vaginale de cobayes de passage, l'émulsion étant faite soit dans de l'eau physiologique, soit dans du bouillon, nous sommes parvenus aux mêmes conclusions : *le virus exanthématique ne traverse pas les bougies Chamberland* L_3. Aucun des animaux inoculés avec les produits virulents filtrés sur bougie L_3, même en injectant une quantité importante du filtrat, n'a réagi à l'inoculation, et tous les

(1) A. Panayotatou. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, t. XXVI, 1933, p. 1148.

(2) J. Laigret et R. Durand. *Bull. de la Soc. de Pathol. exot.*, t. XXVII, 1934, p. 108.

(3) P. Lépine. Recherches sur le typhus exanthématique. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. LI, 1933, p. 290.

cobayes sans exception se sont, lors d'une inoculation d'épreuve qui a toujours été pratiquée, comportés exactement comme les témoins.

Voici le résumé de quatre expériences :

I. — Le 7 décembre 1933, on prélève stérilement la vaginale du cobaye C 47 (souche OB, 10e jour de l'inoculation, présence de *Rickettsia*) et on la broie finement au mortier avec de la poudre de verre. L'émulsion diluée à l'eau physiologique, puis décantée, est filtrée sur bougie L_3 neuve. Les cobayes suivants sont inoculés par voie intrapéritonéale : émulsion non filtré : cobayee C 91, 1 cm³, typhus typique le 7e jour. Filtrat : cobaye C 30, 4 cm³ : *aucune réaction pendant 25 jours d'observation. Eprouvé* le 5 janvier 1934 (virus de passage, même souche), il fait un typhus typique qui débute le 10 janvier (40°8 le matin, 41° le soir). Sacrifié le 12 janvier : très nombreuses *Rickettsia* dans la vaginale, lésions typiques, passage positif.

II. — Le 8 décembre 1933, une émulsion de vaginale du cobaye de passage C 34 (souche OB, 11e jour de l'inoculation) est traitée comme précédemment. Témoin : C 13, reçoit l'émulsion pure, 1 cm³, réaction typique, Emulsion filtrée sur bougie L_3 : injection au cobaye C 31, 6 cm³ du filtrat : *aucune réaction pendant 25 jours d'observation. Eprouvé* le 5 janvier 1934, réagit par un typhus typique absolument comme les témoins.

III. — Le 27 décembre 1933, on prépare, par broyage au mortier dans du bouillon, une émulsion de vaginale et de rate du cobaye de passage 91-38 (souche OD). On inocule les animaux par voie intrapéritonéale : émulsion pure, 2 cm³, cobaye F 4 : typhus typique, animal sacrifié le 5 janvier, lésions intenses et passages positifs. Emulsion filtrée sur bougie L_3, 6 cm³, cobaye F 2, *aucune réaction pendant 30 jours d'observation. Eprouvé* le 1er février 1934 : typhus typique évoluant du 6 au 12 février.

IV. — Le 15 janvier 1934 on prépare, dans du bouillon, une émulsion du cerveau et de la rate du cobaye F 29 (virus de passage, souche OB). Cette émulsion sert à éprouver trois cobayes d'expériences, qui font tous des typhus typiques entre le 18 et le 26 janvier. La même émulsion est filtrée sur bougie L_3. Le cobaye F 31 reçoit par voie intrapéritonéale *8 cm³ du filtrat : aucune réaction pendant 30 jours. Eprouvé* le 10 mars 1934 avec un virus de passage (même souche), il fait un typhus typique, et est sacrifié le 17 mars : nombreuses *Rickettsia* dans la vaginale, lésions classiques, passage positif.

Inutile de multiplier ces expériences : nous n'avons rien à changer à nos conclusions antérieures.

II. DISTRIBUTION DES « RICKETTSIA » CHEZ LE COBAYE. — Un deuxième point avait provoqué notre surprise en lisant le travail de Mme PANAYOTATOU. C'est la facilité avec laquelle cet auteur découvre les *Rickettsia* du typhus dans la rate des cobayes, facilité qui semblerait même prouver que l'examen des frottis de

rate doive devenir la méthode d'élection pour le diagnostic du typhus, puisque les frottis de rate se montreraient positifs alors même qu'il n'y a pas de *Rickettsia* dans la vaginale (p. 1139 : « Les frottis du péritoine ne montrent pas de *Rickettsia*. Les frottis de la rate présentent quelques rares *Rickettsia* » ; p. 1140 : « Les frottis du péritoine et de la tunique vaginale ne montrent pas de *Rickettsia*, mais les frottts de la rate en montrent quelques-uns »).

Nous avions déjà recherché, au cours d'expériences inédites, les *Rickettsia* dans les organes du cobaye, en vue de comparaison avec la virulence des mêmes organes aux différents stades de la maladie. Précisément, pour nous, la rate est un organe intéressant en ce que, constamment et hautement virulent au cours de la période fébrile, *on n'y trouve pas de Rickettsia*, et cela nous avait été un indice pour l'orientation de recherches en cours.

Nous avons néanmoins tenu, après le travail de Mme PANAYOTATOU, à contrôler nos constatations antérieures. Depuis le 1er décembre 1933 jusqu'au 15 mars 1934, nous nous sommes astreints à rechercher les *Rickettsia* sur frottis de la rate chez *tous* les cobayes de passage de trois souches de typhus murin régulièrement entretenues dans notre laboratoire. Nous avons employé dans tous les cas, la méthode de coloration que, jusqu'à preuve du contraire, nous considérons comme la plus sûre pour le diagnostic de présence de *Rickettsia*, c'est-à-dire la modification que l'un de nous (1) a apportée à la méthode originale de CASTANEDA. Dans un certain nombre d'examens, nous avons en outre employé le GIEMSA.

Là encore nous avons vérifié nos propres constatations : jamais, dans ces conditions, nous n'avons trouvé de *Rickettsia* typique dans la rate (2).

Il s'agit pourtant là d'organes virulents. Si les passages, dans notre laboratoire, sont effectués avec le cerveau seul du cobaye, la rate a prouvé sa constante virulence dans des centaines d'inoculations d'épreuve (essais d'immunité).

Entendons-nous bien : nous ne songeons pas à mettre en question la spécificité des *Rickettsia* dans le typhus ; la preuve est faite, et il n'y a pas à y revenir. Mais on ne peut manquer d'être frappé du fait que les *Rickettsia* soient si difficiles à trouver dans des organes dont la virulence est très élevée, et de se demander, non si les *Rickettsia* sont effectivement les agents du typhus, mais si la forme

(1) P. LÉPINE. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXII, 1933, p. 17.

(2) Notons pour cela cependant qu'il faut prendre la précaution d'exécuter le frottis avec un fragment dont la tranche de section est maintenue bien parallèle à la lame pendant le frottis : il ne faut pas que la surface extérieure de l'organe, recouverte du péritoine viscéral qui, lui, contient des *Rickettsia*, vienne en contact avec la lame.

typique rickettsienne est bien la seule forme du virus exanthématique.

Il est certain que chez l'ectoparasite (pou, puce) l'apparition des formes rickettsiennes coïncide avec l'apparition de la virulence, et que la multiplication des *Rickettsia* paraît accompagner celle du virus, jusqu'à la mort de l'insecte.

Chez l'animal en est-il de même? Il semble au premier abord que oui, si l'on envisage le développement intrapéritonéal des *Rickettsia* : celui-ci marche de pair, en date et en intensité, avec la virulence de la vaginale. Il y a cependant une remarque à faire : si l'on sacrifie un cobaye, mais que l'on diffère son autopsie, ou que l'on s'adresse à un rat mort spontanément du typhus, on note que, peu après la mort de l'animal, les *Rickettsia* perdent toute affinité pour la matière colorante, et, au lieu de prendre la teinte bleue qui les caractérise, apparaissent difficilement, noyées dans la couleur du fond (safranine ou vésuvine) : une telle modification des affinités tinctoriales, sans en être la preuve, fait penser à la mort des *Rickettsia* et à leur altération cadavérique. Pourtant la virulence de la viginale ne disparaît que plus tard, en même temps que celle des organes.

Nous avons déjà vu aussi (1) que chez le spermophile, très sensible au typhus, dont il meurt généralement, la maladie peut évoluer sans que les *Rickettsia* soient décelables dans aucun organe : mais cela non plus ne prouve rien.

Il est déjà plus intéressant d'observer que, chez le cobaye, il est bien difficile de mettre en évidence, par les frottis ou les coupes histologiques, les *Rickettsia* dans les deux organes les plus virulents : le cerveau et la rate. Notons aussi au passage que chez le cobaye, le cerveau se montre virulent *avant* l'apparition des premières *Rickettsia* dans la vaginale.

On peut se demander si les *Rickettsia*, dont on connaît déjà le polymorphisme, ne seraient pas la forme évoluée, chez l'insecte, de l'agent du typhus, agent qui pourrait revêtir d'autre part une forme plus petite, granulaire plutôt qu'infra-visible.

Ce que nous avons vu de la filtrabilité du virus nous donne à penser que cette forme est liée à des éléments cellulaires, et ce que nous savons de la maladie permet d'imaginer que ces cellules doivent être en relation avec les éléments figurés du sang.

Ne parlons pas ici de la virulence du sang (c'est pourtant sur des frottis de sang que RICKETTS, en 1910, voyait les *Rickettsia*) ; il est plus logique de rechercher les éléments hypothétiques dans la rate, lus virulente.

(1) P. LÉPINE. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, t. XCV, 1932, p. 189.

Précisément, dans le cas de la rate, sur des frottis colorés par la méthode élective, on rencontre, lors d'une recherche persévérante, des mononucléaires neutrophiles, grands et moyens, dont le protoplasma est parsemé d'inclusions ayant la teinte bleu-ciel qui caractérise les *Rickettsia* avec cette coloration. Nous précisons bien qu'il ne s'agit pas de ces cellules bourrées de *Rickettsia*, comme on en voit dans l'endothélium vaginal (corps de Mooser), ou bien n'en renfermant que quelques-unes, comme on en rencontre dans le péritoine, mais d'inclusions presque granulaires, que seule leur affinité tinctoriale et leur absence chez les animaux de contrôle permettent de rattacher aux formes rickettsiennes.

Cette conception du virus typhique ayant un double aspect, celui d'éléments figurés et celui d'inclusions granulaires, est-elle inacceptable? Elle semble au contraire répondre aux faits, et elle introduit un curieux rapprochement du typhus avec la fièvre récurrente, maladie également transmise par des arthropodes (dont le pou, commun aux deux maladies), également septicémique et neurotrope, et dont l'agent figuré, dont on connaît bien les aspects granulaires intracellulaires, est également, sous cette forme, retenu par les bougies serrées.

Nous n'insisterons pas ici, mais nous aurons l'occasion de voir, dans un autre travail, que, pour le typhus, comme pour la récurrente, la conservation du virus dans le névraxe des rongeurs donne naissance, par voie d'adaptation et de sélection, à des « souches de résistance » dont l'apparition explique à la fois les silences dans l'épidémie murine, et un pouvoir pathogène plus élevé pour l'espèce humaine.

Conclusions.

Une première conclusion concerne le travail de Mme Panayotatou.

Nous doutons franchement que cet auteur ait jamais eu entre les mains une souche du typhus murin. Les caractères mêmes de la souche à son isolement (œdème scrotal durant plus de huit jours, et, semble-t-il, persistant à la défervescence, tégument scrotal « très infiltré » et testicules douloureux) doivent être rapportés à une infection différente du typhus. Nous ne nous chargeons d'expliquer ni les résultats des expériences de filtration, ni ceux de la recherche des *Rickettsia* dans la rate, qui sont en contradiction formelle avec ce que nous enseigne une expérience déjà longue en matière de typhus.

Une deuxième conclusion est à tirer de nos propres observations.

L'étude concomitante de la virulence des organes dans le typhus, de la filtrabilité du virus typhique et de la morphologie des *Rickettsia*, permet de penser que la forme rickettsienne du virus typhique, normale chez l'insecte, est transformable chez les mammifères en une forme plus ténue, granulaire et intracellulaire.

Cette hypothèse, qui fait ressortir les analogies du typhus avec les fièvres récurrentes, paraît être suggestive, dans l'étude du pouvoir pathogène du virus et de l'épidémiologie du typhus exanthématique.

(Institut Pasteur d'Athènes).

Sur un cas de sodoku en Grèce,

Par N. LORANDO.

C'est l'observation d'un cas de sodoku que nous avons soigné dans notre service de l'Hôpital Français d'Athènes.

Nous avons voulu décrire ce cas, car cette maladie est inconnue chez nous, d'où des erreurs de diagnostic et des interventions chirurgicales, là où une simple chimiothérapie pourrait obtenir la guérison.

Le 24 juillet 1931 entre dans notre service le nommé E. T..., âgé de 51 ans, marié, originaire de Céphalonie et exerçant le métier d'épicier à Argostoli de Céphalonie. Dans ses antécédents héréditaires rien de particulier. Dans ses antécédents personnels, on trouve une pneumonie en 1915 et des attaques paludéennes en 1919. Pas de syphilis ou autre maladie vénérienne.

Le malade nous raconte qu'il y a environ deux mois, au moment où il essayait de tuer un gros rat d'égout, il fut mordu par lui à l'éminence thénar de la main gauche. La plaie se cicatrisa dans quelques jours complètement, de sorte qu'il ne restait qu'un léger œdème local, avec une hyperesthésie cutanée. Vingt jours après la morsure, le malade est pris d'anorexie et de courbature générale et quelques heures après un frisson apparaît très fort, suivi de fièvre qui a atteint rapidement 40°. Les nausées, les vertiges et la céphalalgie complètent les signes d'invasion ; en même temps, localement, apparaît une ulcération avec un œdème inflammatoire assez étendu et tendance rapide à l'extension.

Le lendemain matin, la fièvre baisse un peu pour remonter le soir ; une lymphangite du bras gauche apparaît et les ganglions de l'aisselle correspondante sont tuméfiés et douloureux à la palpation.

Cet état continue pendant cinq jours, la fièvre présente un type rémittent et persiste cinq jours, puis suit une période de quelques jours d'apyrexie ; vers la fin de la deuxième semaine après le début de l'invasion, la fièvre revient très forte, la douleur est atroce et l'inflammation

locale très accentuée. Le médecin traitant, croyant qu'il se trouvait devant un phlegmon de l'avant-bras, intervient en pratiquant des incisions larges mais, à son grand étonnement, il ne rencontre pas une goutte de pus.

La douleur pourtant diminue et la fièvre tend à s'abaisser, mais ceci pour deux jours seulement, car la fièvre s'élève de nouveau et la lymphangite présente une recrudescence assez forte avec l'adénite correspondante.

On fait des pansements humides pendant plusieurs jours et on espère à la fin obtenir la guérison de cette affection.

Soudainement on voit une éruption de plaques rouges, rondes, légèrement soulevées, de diverses dimensions variant entre la pièce de 1 franc et celle de 5 francs.

Cet exanthème disparaît et réapparaît sous le bras ou ailleurs dans l'espace de 24 à 48 h.

Les symptômes généraux persistent plusieurs jours encore et la fièvre présente un type irrégulier.

Localement on constate une seconde zone de fluctuation et le chirurgien intervient une seconde fois croyant, cette fois-ci, rencontrer le foyer purulent, mais hélas sans résultat; du sang et de la sérosité coulent seulement.

Etat actuel. — Malade pâle, anémié, donne l'impression d'un fébricitant chronique. La rate et le foie pourtant ne sont pas palpables et les poumons sont absolument sains. La fièvre oscille entre 38°5-39°, avec un pouls battant entre 110-120.

Sur l'éminence thénar gauche et le long des incisions on voit des signes d'inflammation nette. On constate de la rougeur et de l'œdème local avec quelques petites ulcérations, de la lymphangite du membre et une adénite de l'aisselle assez accentuée.

Sur le dos et la face antérieure de l'avant-bras, l'éruption est en forme de plaques rouge foncé ou rosées.

En résumé, notre malade, après une morsure de rats d'égouts de l'île de Céphalonie, et après une période d'incubation de 20 jours, présenta des accès fébriles périodiques avec accentuation des phénomènes inflammatoires et de l'exanthème.

Nous posons le diagnostic de spirochétose japonaise ou sodoku, et nous demandons la confirmation de ce diagnostic par le laboratoire.

Sur les frottis faits avec de la sérosité des ulcérations, on trouve après coloration au May-Grunwaldt-Giemsa des spirochètes du type *Sp. morsus muris*.

De la sérosité ganglionnaire fut inoculée par voie intraveineuse à une souris blanche (Dr Alevisatos), ceci avant son entrée à l'hôpital. La réponse nous arrive le lendemain de son entrée et confirme notre diagnostic. Des spirochètes très mobiles apparurent dans le sang de la souris du 5e au 7e jour de l'inoculation : Le sang de la souris examinée avant l'inoculation était libre de spirochètes.

A l'examen du sang on trouve : Globules rouges : 4.000.000 par millimètre cube ; globules blancs : 26.000.

Formule leucocytaire : Eosinophiles : 1 0/0 ; formes jeunes : 2 0/0 ; polynucléaires : 84 0/0 ; lymphocytes : 12 0/0 ; grands mono : 1 0/0.

Il y a un léger degré d'anisocytose et de poïkilocytose ; du côté des urines rien de particulier.

Comme traitement nous soumettons le malade à une série d'injections de néosalvarsan et nous obtenons la guérison. En effet la fièvre revint à la normale dès la deuxième injection et le malade reprit vite ses forces de sorte qu'il quitta l'hôpital 10 jours après son entrée et qu'il a pu suivre les injections du néosalvarsan à la consultation externe.

Il a reçu en tout cinq injections de néosalvarsan (0 g. 15, 0 g. 30, 0 g. 45, 0 g. 60 et 0 g. 75) ; non seulement les ganglions enflammés de l'aisselle et l'œdème de l'avant-bras rétrocédèrent mais la température s'est maintenue à la normale depuis la dernière défervescence.

Nous savons que, depuis la description de FRUGONI (1910) du premier cas observé en Europe, des cas de sodoku furent observés et décrits partout ; même un cas fut décrit en Turquie en 1913 par MONCHET et GUILLERMIN.

En France, depuis l'article de A. GOUGET, nous connaissons les observations de CURTILLET et LOMBARD (1912), de CURTU et TROISIER (1917), de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (1918), etc. La littérature anglaise aussi est pleine d'observations pareilles.

En Grèce, d'après le docteur G. JOANNIDÈS, c'est à Temeni du Péloponèse que le docteur KABELIS observa deux cas chez des agriculteurs (l'un avant même la description de la maladie).

(Hôpital français d'Athènes).

Essais de diagnostic de l'anémie infectieuse des équidés par réactivation,

Par H. VELU, M. L. DAVID, L. FAURE et C. J. CARPENTIER.

Depuis les remarquables travaux de VALLÉE et de CARRÉ, l'étude de l'anémie infectieuse des équidés n'a guère fait de progrès. Aucun fait saillant n'a été enregistré. Cette stagnation de la question tient à des causes nombreuses parmi lesquelles la difficulté d'un diagnostic précis tient une place de tout premier rang. En dehors de la coûteuse inoculation aux animaux réceptifs (cheval et

âne) il n'existe aucun procédé certain. Faute d'une méthode absolue nous ignorons ou nous restons parfois pendant fort longtemps dans l'incertitude au sujet d'une infection, d'une guérison. La lente évolution de la maladie, la grande durée des rémissions, le nombre des rechutes, ne sont pas pour simplifier la question. Et cela suffit, en l'absence d'inoculations diagnostiques, pour mettre l'expérimentateur dans l'impossibilité d'affirmer une infection, une guérison, une surinfection.

C'est pourquoi de nombreux auteurs ont essayé de trouver une technique précise. Certains fournissent des renseignements très intéressants sans avoir cependant une valeur spécifique. Elles sont parfois défaillantes chez les infectés latents. La provocation chez ces animaux suspects d'une poussée aiguë, d'une réactivation de la maladie, a tenté bien des auteurs. Des surinfections endogènes ont été obtenues par des procédés divers : la saignée (Vallée), les injections de sérum normal ou de solutions hypertoniques (Basset), d'albumines hétérogènes, de malléine, de tuberculine, etc. ; le surmenage ou même simplement le travail suffisent pour déclancher une crise aiguë : malheureusement ces réactivations ne sont pas constantes.

A la suite de Robinson et de Kock qui utilisaient l'arsénophénylglycine, Quentin (1) a employé avec succès par voie intraveineuse un complexe arsenical *le tryparzol*, que nous avons expérimenté au Maroc.

Huit chevaux ont été choisis parmi ceux dont les réactions hématologiques (vitesse de chute, indice volumétrique, formolgélification, réaction de Fulton) confirmaient le diagnostic clinique. Quatre animaux en bon état, n'ayant aucun passé suspect, et dont les réactions sanguines étaient négatives ont été utilisés comme témoins.

L'injection intraveineuse d'une ampoule de tryparzol n'a déterminé aucune réaction thermique, tant chez les sujets sains que chez les malades, ni dans les heures qui ont suivi l'intervention, ni après le deuxième jour. *Comme les autres méthodes de réactivation, l'injection de tryparzol ne donne pas de résultats réguliers.*

Devant cet échec nous avons fait un autre essai avec *la solution huileuse de soufre à 1 o/o* qui, en médecine humaine, est couramment employée en pyrétothérapie. Six chevaux ont été choisis : 3 sains et 3 malades. Ils ont reçu profondément, dans les muscles de la cuisse, 2, 4 ou 6 cm³ d'huile soufrée. Des phénomènes réactionnels locaux ont été enregistrés tardivement sur les sujets des deux lots. Ils ont été assez comparables à ceux que l'on observe à

(1) Quentin. *Revue générale de Médecine vétérinaire*, 15 janvier 1933, p. 321.

la suite d'une injection irritante, abcès de fixation par exemple. Ils n'ont eu aucune suite grave ; aucune complication d'abcès.

En dépit de ces réactions locales, il n'y a pas eu de réactions thermiques sauf chez deux sujets : l'un, malade, et qui s'était échappé, l'autre, sain, et qui avait reçu 6 cm³ d'huile Encore faut-il signaler qu'il s'est agi d'une poussée fugace à 39°7, apparue le sixième jour.

Pas plus que les autres corps utilisés jusqu'ici, *l'huile soufrée ne peut être utilisée en vue du diagnostic de l'anémie pernicieuse par réactivation.*

Notes sur la tuberculose au Cameroun,

Par G. LEDENTU.

Mortalité. — Ce sont les statistiques de mortalité hospitalière qui permettent de se faire une idée approximative de l'évolution de la tuberculose au Cameroun depuis quelques années. Elles montrent qu'après une progression lente de 0,82 à 1,68 pour 100 décès, l'affection a sauté brusquement en 1930 au taux de 3 à 3,5 o/o, auquel elle se maintient depuis quatre ans avec de faibles oscillations :

Années	Décès	Décès par tuberculose	Index
1926	1.213	10	0,82 o/o
1927	914	11	1,20
1928	1.184	15	1,27
1929	1.087	18	1,68
1930	1.097	40	3,64
1931	1.085	37	3,41
1932	1.282	35	2,73
1933	1.269	44	3,51

Ces taux restent loin de celui observé en France (13 o/o).

Morbidité. — Parmi les 837.759 malades (consultants et hospitalisés), vus dans les formations sanitaires au cours des deux dernières années, 474 tuberculeux ont été reconnus, soit 0,056 o/o, ou 56 tuberculeux sur 100.000 malades.

La morbidité recherchée sur 150.000 habitants des villages s'établit à un taux voisin.

Rapportés au nombre des décès survenus dans les hôpitaux ces cas donnent les proportions suivantes :

En 1932	231 cas pour	35 décès,	soit	6,6 o/o
En 1933	243 »	44 »		5,5
Au total	474	79		6.

Il y aurait donc, en moyenne, six tuberculeux vivants pour un décès.

La plus grande partie de ces tuberculoses relève de la forme pulmonaire. Les 474 cas observés au cours des deux dernières années se divisent ainsi :

396 cas de lésions pulmonaires, soit 83,5 o/o.

78 cas de tuberculoses chirurgicales (maux de POTT, coxalgies, ganglions caséifiés, ostéite, *spina ventosa*, etc.) soit 16,5 o/o.

Le sexe masculin paraît de beaucoup le plus touché, il présente près de 60 o/o des cas.

La proportion des tuberculoses chirurgicales est beaucoup plus forte chez l'enfant (un tiers des cas environ) que chez l'adulte (1/6e ou 1/7e seulement).

Forme clinique. — La plupart des cas de tuberculose médicale concernent des indigènes atteints de tuberculose pulmonaire chronique du type européen, bien que d'évolution sensiblement plus rapide. Sur 89 cas, pour lesquels des détails ont été donnés, on ne trouve que deux formes polysériticques.

Une telle évolution de la maladie prouve qu'elle n'est pas d'importation récente, surtout si l'on considère qu'il ne s'agit pas seulement de malades des villes, mais aussi bien d'habitants de villages de brousse. On a même signalé, dès 1930, dans la Circonscription de Bafia, en dehors de toute agglomération urbaine, un foyer de tuberculose à forme chronique qui, pour un village, donnait un index d'endémicité de 0,9 o/o.

Donc imprégnation tuberculeuse déjà ancienne, dont il était intéressant de rechercher l'étendue au moyen de la cuti-réaction.

Cuti-réaction. — Cette enquête, à laquelle ont participé tous les médecins en service au Cameroun, a été pratiquée au moyen de la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, utilisée dès sa réception de la Métropole. Technique habituelle des deux scarifications deltoïdiennes, dont une servant de témoin. Examen à la 48e heure.

Les recherches n'ont porté que sur les enfants de 0 à 15 ans, répartis en trois groupes d'âges : 0 à 5 ans — 5 à 10 ans — 10 à 15 ans.

Les réactions ont été classées en faibles, moyennes et fortes.

Les premières englobent les réactions peu nettes se traduisant par un boursouflement plus ou moins accusé des bords de la scari-

fication, souvent plus appréciable au toucher qu'à la vue, dont la signification est douteuse.

Les réactions moyennes représentent les réactions papuleuses, dites normales dans les régions tempérées.

Les réactions fortes enfin correspondent aux réactions pathologiques.

Globalement les résultats sont les suivants :

Nombre de réactions pratiquées : 12.251 ; positives : 2.309 ; indice : 18,8 o/o.

Les réactions positives se répartissent ainsi :

Réactions faibles : 1.227 soit 9,9 o/o ; moyennes : 730 soit 6 ; fortes : 352 soit 2,9 ; au total : 2.309 soit 18,8.

A ne considérer que les réactions moyennes et fortes, l'indice tuberculinique serait de 8,9 o/o.

Le tableau suivant condense les résultats de l'enquête d'après l'âge et la résidence. Par centres urbains, on a entendu non seulement les grandes villes, mais les chefs-lieux de circonscription et de subdivision parfois peu importants, il est vrai, où la présence d'Européens ou de fonctionnaires indigènes européanisés est constante depuis plusieurs années.

Ages	Nombre d'inoculations	Indice des réactions positives			
		Faibles	Moyennes	Fortes	Total
Centres urbains.					
0- 5 ans.	1.370	7	2,9	1,5	11,4
5-10 ans.	2.417	12,4	6,4	2,9	21,7
10-15 ans.	2.021	16,5	10,4	4,1	31
Totaux.	5.808	12,5	7	3	22,5
Milieux ruraux.					
0- 5 ans.	2.187	5,1	2,4	0,8	8,3
5-10 ans.	2.322	6,8	5,6	3,2	15,6
10-15 ans.	1.934	12,3	7,6	4,7	24,6
Totaux.	6.443	7,6	5	2,7	15,8
Ensemble.					
0- 5 ans.	3.557	5,9	2,6	1,1	9,6
5-10 ans.	4.739	9,7	6	3	18,7
10-15 ans.	4.055	14	8,8	4,3	27,1
Total général. . .	12.251	9,9	6	2,9	18,8

On peut tirer de ce tableau les mêmes conclusions que dans les pays européens :

1° Augmentation régulière de la fréquence de l'imprégnation tuberculeuse par rapport à l'âge (quelques exceptions ont été relevées);

2° Plus grande fréquence de cette imprégnation dans les centres urbains.

Toutefois la différence est assez faible entre centres urbains et milieux ruraux, constatation encore en faveur de l'existence de la tuberculose dans ces régions depuis de nombreuses années.

D'une façon générale les régions du Nord, à climat chaud et sec, paraissent un peu moins contaminées que les régions du Sud à climat humide. Mais il faut également tenir compte de la densité de la population beaucoup plus grande dans la zone méridionale et du brassage d'individus qu'y a créé l'intensité des relations commerciales. Les plus forts pourcentages ont été trouvés, en effet, dans les subdivisions de l'Ouest (Douala, Yabassi, N'Kongsamba, Dschang, Bangante) et du Centre (Ebolowa, Sangmelima, Yaounde).

Ces premiers résultats, qui ne concernent que la population enfantine, sont assez voisins de ceux trouvés en d'autres régions tropicales : Madagascar, Gabon et Congo belge. Ils indiquent l'intérêt qu'il y a de procéder à la vaccination méthodique par le BCG pendant que les sujets non allergiques sont encore, heureusement, les plus nombreux.

La possibilité de cette vaccination par voie buccale, démontrée par les essais de l'Institut Pasteur de Brazzaville, doit rendre cette tâche relativement facile.

L'immunité paraspécifique qu'elle confère contribuera, d'autre part, efficacement, à la diminution des affections pulmonaires qui restent la principale cause de la mortalité infantile et adulte.

Contribution à l'étude histologique des lésions maculo-anesthésiques de la lèpre,

Par J. Quérangal des Essarts et G. Lefrou.

Depuis 18 mois nous étudions l'anatomie pathologique des lésions maculo-anesthésiques de la lèpre sur des biopsies prélevées par l'un de nous au dispensaire de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe).

Ces prélèvements portant sur les taches achromiques de près d'une centaine de lépreux de race noire ou de métis des Antilles ont été faits dans un but de contrôle et d'étude. Nous cherchions à déterminer si l'examen histologique permettait d'y déceler des

lésions suffisamment caractéristiques pour confirmer un diagnostic clinique.

Le diagnostic étiologique de ces manifestations tégumentaires constitue, en effet, un problème d'une réelle importance dans la pratique médicale en pays d'endémie lépreuse. Très nombreux y sont les indigènes qui se présentent aux consultations porteurs de macules décolorées avec des troubles plus ou moins marqués de la sensibilité et chez qui l'on suspecte la lèpre sans qu'on puisse en faire la preuve par la mise en évidence du bacille de HANSEN qu'on ne trouve guère dans ces léprides que dans une proportion de cas relativement faible. Dans les autres, faute de confirmation, le diagnostic reste fréquemment en suspens et il en résulte de multiples inconvénients tels que : retard apporté au traitement, ajournement de mesures administratives et absence de prophylaxie laissant à la contagion d'autant plus de possibilités qu'on se méfie moins de ces cas sur lesquels le médecin n'ose se prononcer.

C'est surtout pour ces malades, persuadés que nous étions de la nécessité d'un diagnostic précoce et indiscutable, qu'on ne pouvait vérifier par la bactériologie, que nous avons recherché s'il existait des lésions microscopiques susceptibles d'apporter la preuve de la nature de la maladie.

Nous avons volontairement limité notre travail à l'étude des pièces concernant 39 lépreux présentant, disséminées sur les téguments, de multiples taches dépigmentées et plus ou moins insensibles à la douleur et à la chaleur ; ces manifestations s'accompagnaient parfois d'hypertrophie des troncs nerveux, d'amyotrophie avec mains en griffes, de maux perforants plantaires, de troubles de la sensibilité objective et subjective et de phénomènes généraux tels que l'asthénie. Chez 18 de ces malades la nature de l'affection était affirmée par la présence de bacilles dans les lésions ; chez les 21 autres, malgré de longues et minutieuses recherches par tous les procédés usuels, le germe n'avait pu être décélé mais les manifestations étaient suffisamment typiques et assez avancées pour qu'il ne subsistât aucun doute sur leur origine. Chez ces lépreux bacillaires ou non, quelle que fût la variété et le siège des léprides, la forme et le stade d'évolution de la maladie, nous avons trouvé dans les macules des lésions microscopiques, renfermant des bacilles dans un certain nombre d'entre elles et présentant toutes des caractères assez constants et assez particuliers pour être considérés comme spécifiques.

Nous publierons dans la *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie* les observations de ces malades et les résultats des examens anatomo-pathologiques qui s'y rapportent, dans le but de montrer leur intérêt dans le diagnostic des macules anesthésiques de la lèpre.

Nous désirons, dans cette note, présenter une description d'ensemble des lésions histologiques rencontrées dans les léprides.

Il convient d'abord de rappeler que l'étude histologique des macules a été traitée pour la première fois et d'une façon magistrale par Darier dans une communication à la Conférence internationale de la lèpre à Berlin, en 1897 (1). Cet auteur basait ses observations sur 9 cas dans lesquels il trouvait les mêmes lésions microscopiques ; 8 d'entre eux étaient bactériologiquement confirmés. Il pensait alors que « la structure presque pathognomonique des macules et la présence presque constante des bacilles permettaient un diagnostic par biopsie scientifiquement certain ». Malheureusement, dans les neuro-léprides que nous envisageons et que l'on rencontre si fréquemment chez les indigènes en pays d'endémie, il est admis actuellement par tous les léprologues que la présence du bacille y est relativement rare malgré les multiples procédés de recherches utilisés ; c'est ainsi que sur près d'une centaine de malades suivis nous n'avons trouvé le bacille de Hansen que dans 18 cas seulement.

Examen histologique. — Lorsqu'on examine à un faible grossissement une coupe d'une biopsie de lépride on est frappé par la présence dans le derme de nodules cellulaires clairs. Aux colorations électives du tissu conjonctif et notamment au Van Gieson ces nodules tranchent par leur teinte jaunâtre sur la couleur rouge vif de l'atmosphère conjonctive qui les entoure. Ces formations sont très caractéristiques et se retrouvent sous un aspect analogue et en nombre plus ou moins grand dans toutes les préparations ; c'est la lésion élémentaire de ces macules.

Epiderme. — Il est en général aminci par suite de l'aplasie des couches cellulaires du corps muqueux de Malpighi. Dans la majorité des cas la membrane basale a perdu son caractère accidenté et ses ondulations ; elle s'est aplanie du fait de la disparition des papilles dermiques et des crêtes épidermiques interpapillaires. Il faut insister sur ce caractère très particulier qui est rarement aussi marqué dans les affections cutanées autres que les macules et les nodules de la lèpre. Il est presque contant quoique à des degrés différents ; souvent la basale est complètement à plat formant sur les coupes une ligne droite sans la moindre ondulation ; dans d'autres cas des saillies dermiques s'ébauchent irrégulières, comblées par du tissu conjonctif et dépourvues de vaisseaux et de nerfs ;

(1) Darier, *Annales de Dermatologie*, 1897, p. 1232.

rarement on observe un aspect hyperplasique de l'épiderme avec de grandes papilles vascularisées.

Les granulations de mélanine qui bourrent les cellules de la couche génératrice de l'épiderme du nègre et du métis ont en partie disparu dans les taches achromiques. Certaines cellules en manquent presque complètement mais la plupart en contiennent encore en plus ou moins grande quantité ; parfois ces pigments s'imprègnent mal à l'argent et semblent avoir subi une transformation incomplète. Les cellules rameuses de Langerhans restent en général

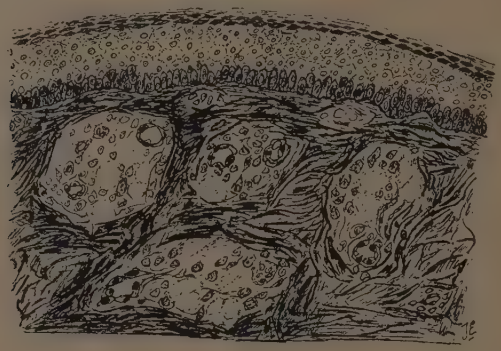


Fig. 1. — *Coupe d'une macule de lèpre.*
On note l'amincissement de l'épiderme, la dépigmentation de la couche génératrice, l'absence de papilles dermiques (la basale est à plat). Dans le derme sclérosé on trouve des nodules cellulaires clairs contenant des capillaires autour desquels se disposent des cellules épithélioïdes séparées par une substance intermédiaire fibrillaire avec des vacuoles.

fortement chargées. Quelle que soit d'ailleurs l'achromie de la tache, nous n'y avons jamais observé une dépigmentation totale de la couche basilaire.

Le corps muqueux et les couches superficielles présentent souvent des lésions de dyskératose et de parakératose sans caractères particuliers.

DERME. — Dans la majorité des cas la couche réticulaire du derme a subi une importante tranformation par suite de la disparition complète ou partielle des papilles ; elle est remplacée par une lame fibreuse planiforme comprenant des faisceaux conjonctifs disposés longitudinalement et parallèlement à la basale de l'épiderme.

Dans la couche moyenne du derme, au sein du tissu conjonctif,

se trouvent les nodules cellulaires. Circonscrits par d'épais faisceaux fibreux, ils sont de volume différent et affectent des formes variées, arrondies, ovoïdes, en étoiles ou encore en traînées linéaires. Ces formations sont tout à fait remarquables par un certain nombre de caractères particuliers qui leur confèrent une certaine spécificité. D'abord ils paraissent clairs car ils sont constitués par des cellules épithélioïdes à protoplasma vacuolaire peu colorable et à gros noyau pâle, disséminées dans une substance intermédiaire

Fig. 2. — *Coupe d'un nodule dans une macule de lèpre.*

creusée de multiples lacunes. Ensuite ils renferment toujours plusieurs capillaires formés d'une paroi endothéliale doublée extérieurement par une légère couche de tissu conjonctif. Darier avait décrit ces lésions comme des manchons cellulaires engainant les vaisseaux du derme; il nous semble que les nombreux capillaires réunis dans ces nodules ainsi que l'édification de néo-capillaires embryonnaires sont les témoins d'une vascularisation toute spéciale de ces formations. Enfin on y observe ni ordination cellulaire, ni phénomènes de nécrose ou de caséification, ni réaction inflammatoire.

Le nombre de ces nodules est variable, sur une coupe de 1 cm. de longueur on en compte de cinq à vingt, disposés sur deux ou

trois couches s'arrêtant avant l'hypoderme ; de même ils restent séparés de l'épiderme par la zone planiforme du derme.

Ils affectent une prédilection marquée pour les glandes sudoripares dont les glomérules sont souvent enfermés dans une sorte de gangue nodulaire et conjonctive édifiée aux dépens des plexus vasculaires péri-glomérulaires ; cette localisation est assez particulière à la lèpre. De même ils se disposent fréquemment autour des follicules pileux et aussi parfois à la surface des muscles des poils ; au contraire les rameaux nerveux du derme sont en général épargnés, même lorsque les troubles de la sensibilité sont très prononcés, on n'y observe que des lésions de sclérose interfasciculaire.

Nous avons étudié l'innervation de ces neuro-léprides. Du fait de la disparition des papilles du derme il s'ensuit une disparition simultanée des dispositifs nerveux qui s'y trouvent normalement rassemblés : terminaisons, expansions nerveuses libres, corpuscules de MEISSNER et de DOGIEL. Cette destruction des appareils nerveux papillaires peut expliquer en partie les troubles de la sensibilité et de la trophicité habituels au niveau de ces macules.

CYTOLOGIE. — Chaque nodule est constitué par un certain nombre d'éléments cellulaires séparés les uns des autres et disposés sans ordre apparent autour des capillaires. La majeure partie de ces cellules sont de gros éléments de formes irrégulières à protoplasma mal limité, acidophile, contenant ou non des vacuoles. Le noyau est globuleux, ovoïde, clair, il possède un ou deux nucléoles. Certaines de ces cellules sont plus volumineuses, leur protoplasma est plus dense et plus vacuolaire ; elles ont de deux à cinq petits noyaux. Dans ces formations on trouve en général quelques lymphocytes, de rares plasmocytes, quelques fibroblastes et parfois des cellules étoilées chargées de pigments. Les polynucléaires y font défaut sauf s'il y a infection surajoutée ou ulcération au voisinage.

Dans certains nodules on rencontre parfois de grandes cellules géantes, vastes plasmodes arrondis ou ovalaires bordés par un épaississement protoplasmique ; au milieu du protoplasma, souvent vacuolaire, de nombreux noyaux sont disséminés ou groupés au centre ; ces éléments peuvent affecter le type LANGHANS avec disposition nucléaire en couronne mais on n'y observe jamais de processus de nécrose.

Entre ces diverses cellules, rappelant celles que VIRCHOW a décrites dans le léprome, existe une substance intermédiaire fibrillaire et légèrement acidophile donnant assez l'impression d'une sécrétion cellulaire ; on y trouve de nombreux espaces clairs irréguliers qui correspondent les uns à des vacuoles et les autres vraisemblement à des capillaires lymphatiques.

Bactériologie. — La présence de bacilles de Hansen est inconstante dans ces lésions ; ils se trouvent en général dans moins d'un quart des prélèvements. Lorsqu'ils existent leur nombre est essentiellement variable suivant les malades ; certaines pièces en fourmillent, dans d'autres ils sont très rares bien que les lésions soient absolument typiques.

Le plus souvent les bacilles sont extra-cellulaires, disséminés ou en amas dans la substance intermédiaire ; fréquemment on en rencontre à l'intérieur des cellules et dans les vaeuoles. La disposition en « globi » est loin d'être la règle. Dans les macules bacillifères, les germes se trouvent surtout dans les nodules mais aussi dans le tissu conjonctif. Dans les couches de l'épiderme ils sont rares et de plus en plus à mesure que l'on s'approche de la surface ; de même on en voit aussi dans la lumière des glandes sudoripares et la gaine des poils mais en petit nombre et isolés.

En somme, les lésions nodulaires que nous venons d'étudier dans ces léprides, quelle que soit la forme et l'évolution ultérieure de la maladie, ne diffèrent pas sensiblement des lépromes ; leur constitution est plus simple, plus élémentaire, les lésions sont moins complexes, moins remaniées mais leur structure est semblable et on y trouve la même cytologie. Cette identité avait été notée par Darier qui écrivait en 1897 : « Si on conclut que ces taches, macules, ou paraissant cliniquement telles ne sont le plus souvent que des lépromes, j'y souscris absolument et c'est là précisément un des points que je cherche à démontrer ». L'examen anatomo-pathologique portant sur un nombre relativement élevé de préparations confirme absolument cette manière de voir que nous avons adoptée pour les neuro-léprides.

Conclusions

Dans les taches maculo-anesthésiques de la lèpre, qu'elles soient bacillaires ou non et quel que soit le stade d'évolution de la maladie, l'examen histologique permet de mettre en évidence dans le derme des lésions caractéristiques qui consistent en nodules clairs formés de cellules épithélioïdes réparties dans une substance intermédiaire fibrillaire et vacuolaire contenant de nombreux capillaires. Ces lésions ne diffèrent du léprome que par leur structure élémentaire et leur volume réduit.

La disparition de la couche papillaire du derme constitue une altération aussi fréquente que remarquable, qui, du fait de la disparition concomitante des dispositifs nerveux de la papille peut expliquer en partie les troubles de la sensibilité habituels au niveau des léprides. L'examen anatomo-pathologique permet donc de confir-

mer un diagnostic par la mise en évidence de lésions présentant certains caractères de spécificité; il mérite d'être utilisé dans tous les cas où l'on suspecte la maladie, surtout lorsque l'absence ou la rareté des germes laissent des doutes sur son origine; de même dans les lésions qui surviennent chez les lépreux confirmés et qui ne ressortent pas toujours de l'affection et aussi lorsque la maladie est associée de façon à séparer ce qui revient à la lèpre de ce qui en est étranger.

Trypanosomiase humaine latente,

Par G. MOUSTARDIER, A. SICÉ, H. MERCIER et VARNEAU.

K. C..., originaire du Cercle de Houndé (Haute-Volta), cultivateur, âgé approximativement de 21 ans, s'engage à Houndé comme tirailleur de 2e classe, le 3 février 1931, pour une durée de 6 ans. Il est incorporé le 5 mars 1931 ; l'examen médical auquel il est alors soumis lui est pleinement favorable, aucun trouble n'est signalé et noté par le médecin. Cependant, il est amaigri : son poids — 59 kg. — est inférieur à la moyenne par rapport à sa taille, 1 m. 72.

Il quitte l'A. O. F., le 27 juillet 1931, dirigé sur le 12e régiment de tirailleurs sénégalais, à La Rochelle, où il arrive le 9 août 1931.

Son séjour s'y déroule dans de bonnes conditions de santé : il déclare s'être toujours bien porté. De fait, son livret médical ne signale qu'une indisponibilité de 21 jours, en 1932, provoquée par une entorse, et, au début de 1933, une hospitalisation de 21 jours pour grippe.

Le 7 septembre 1933, des phénomènes douloureux imprécis siégeant dans la région pariétale gauche et durant depuis 48 heures, l'amènent à la visite médicale. Le médecin ne retient de l'ensemble de ses investigations qu'un engorgement ganglionnaire net des régions sus-claviculaires droite et gauche, ne s'accompagnant pas de péri-adénite, assez difficile à interpréter en l'absence de lésions organiques. La ponction d'un ganglion de l'un des groupes lui montre, dans la lymphe prélevée, plusieurs trypanosomoses. Or ce malade n'a jamais présenté de troubles qui puissent être rapportés à une trypanosomiase : pas d'insomnie, pas de somnolence, pas de fièvre, ni de lassitude, pas de céphalées. Depuis les 25 mois de sa présence en France, il n'a interrompu son service que pour les deux motifs précités. Son évacuation, aux fins de traitement puis de rapatriement, est effectuée sur l'hôpital de Bordeaux, le 14 septembre 1933 et, 5 jours après, le 19 septembre, il est dirigé sur l'hôpital Michel-Lévy de Marseille, où nous sommes appelés à l'examiner.

De notre examen, nous ne recueillons que peu de faits : une chaîne ganglionnaire cervicale bilatérale constituée par des ganglions, des dimensions d'une noisette, plus plats que bombés, bien individualisés, indolores, mobiles sur les plans profonds, non adhérents aux téguments, de consistance rénitente ; une rate percutable, indolore, dont le pôle inférieur est facilement accroché au-dessous du rebord costal. Les appa-

reils respiratoire et circulatoire sont normaux : le rythme cardiaque n'est pas accéléré, le nombre des pulsations à la minute est un peu fort : 80, mais ne rappelle pas la tachycardie de la trypanosomiase ; on ne retrouve même pas cette dépression de la tension artérielle si fréquente dans cette infection : la tension au Vaquez = 15 — 10. La radiographie des poumons donne une image thoracique normale. L'état général est satisfaisant ; le poids est de 72 kg.

La ponction ganglionnaire pratiquée livre de rares trypanosomes ayant toute la vivacité habituelle de ces flagellés. L'examen du sang révèle une auto-agglutination prononcée des hématies, l'absence du trypanosome dans les culots successifs de la triple centrifugation, ce qui ne surprend pas, étant donnés les rares parasites trouvés dans la lymphe. Le liquide céphalo-rachidien, dans lequel nous pensions trouver les indications d'une méningo-encéphalite chronique, est normal et ne fait qu'étayer un examen séméiologique négatif du système nerveux : leucocytes, 2,8 par millimètre cube, à la cellule de Nageotte ; albumine, 0,22 o/oo ; pas de trypanosomes, bien entendu.

Des frottis de sang, colorés au Stévenel, montrent quelques formes amiboïdes de *Pl. vivax*. Une formule leucocytaire aboutit aux pourcentages suivants : Lympho, 26 o/o ; mono, 30 o/o ; Poly. neutro, 22 o/o ; poly. acido, 22 o/o.

Ce pourcentage élevé d'acidophiles incite à multiplier les examens de selles ; par la suite, le malade sera trouvé porteur de nombreux œufs de *Tænia saginata* et d'ankylostomes.

Après plusieurs essais infructeux d'adaption de son trypanosome à la souris et au cobaye, nous résolûmes de traiter ce malade par l'orsanine sodique, prescrit à la dose de 1 g. en solution injectée par voie sous-cutanée, tous les 4 jours. Le traitement parfaitement toléré, sans réaction, sans poussées fébriles — la température la plus élevée fut 37°8 — amena la régression rapide, puis la disparition de l'adénopathie cervicale.

Actuellement, l'état général du malade est excellent, il pèse 75 kg. ; la rate, encore percutable, ne déborde plus le gril costal ; toutes les explorations en vue de retrouver le trypanosome et l'hématozoaire restent négatives ; persistent toujours l'auto-agglutination des hématies et la mononucléose. La formule leucocytaire, faite le 23 mars 1934, indique : Lympho et moyens mono, 45 o/o ; grands mono, 5 o/o ; poly. neutro, 43 o/o ; poly. acido, 6 o/o. L'examen du liquide céphalo rachidien révèle : leucocytes, 2 par millimètre cube ; albumine, 0,18 o/oo.

On retrouve encore dans les selles des œufs de *tænia* et d'ankylostomes, malgré le traitement prolongé de ce double parasitisme intestinal.

En résumé, ce tirailleur originaire de la Haute-Volta a quitté l'Afrique, le 27 juillet 1931, quatre mois et demi après son incorporation ; il était alors infecté. Depuis combien de temps ? aucun indice ne peut nous l'indiquer ; son poids nettement diminué ne peut même pas être retenu, étant donné un paludisme chronique concomitant. Il arrive à La Rochelle, le 9 août 1931 et y demeure sans offrir à l'observation du médecin un signe indicatif d'une trypanosomiase évolutive, sanguine ou nerveuse : pas de fièvre, pas de trypanosomes dans sa circulation, pas de troubles nerveux ;

le liquide céphalo-rachidien ne révèle ni irritation méningée (leucocytes, 2,8), ni réaction organique (albumine, 0,22). Une adénopathie cervicale bilatérale retient l'attention d'un médecin colonial avisé, met en discussion la possibilité d'une trypanosomiase, confirmée par l'examen positif de la lymphe ganglionnaire, qui seule paraît infectée par de rares trypanosomes, la triple centrifugation du sang n'aboutissant qu'à un résultat négatif. Il faut donc admettre que, depuis au moins 25 mois, ce tirailleur est porteur de trypanosomes qu'il tolère sans l'apparence des symptômes d'une trypanosomiase évolutive, comme il tolère d'ailleurs, sans accès fébriles, les formes amiboïdes de *Pl. vivax* décelées par l'examen des frottis de son sang.

A vrai dire, cette tolérance n'est pas absolue : l'adénopathie cervicale bilatérale, la splénomégalie, restreinte certes eu égard à la chronicité d'une double infection par l'hématozoaire et le trypanosome, qui chacun pour son propre compte provoque ordinairement une réaction splénique accentuée, indiquent les modifications morbides imprimées à son organisme.

Cette trypanosomiase latente eût-elle conservé ce caractère en Haute-Volta, où ce sujet eût été soumis à des travaux pénibles, à une sous-alimentation à peu près continu, aux risques de certaines maladies infectieuses, à la possibilité, dans les zones à glossines, de piqûres infectantes réitérées dont la somme n'est pas sans précipiter l'évolution de la maladie, conditions habituellement rencontrées dans les milieux indigènes et propres à affaiblir une fragile immunité ? Il est difficile d'en augurer, d'autant qu'il nous a été impossible d'étudier et de préciser la virulence de ce trypanosome. Nous avons échoué, en effet, dans nos tentatives répétées de l'adapter au cobaye et à la souris, échecs qui ne sauraient ici témoigner en faveur d'une virulence atténuée. Nous les avons souvent éprouvés, dans les essais d'inoculation aux petits animaux de laboratoire, par les voies sous-cutanée ou intra-péritonéale, soit de lymphe ganglionnaire, soit de sédiments récoltés après triple centrifugation du sang, ne contenant qu'un très petit nombre de trypanosomes, quelques unités : l'infection ne se manifeste pas, ou, quand elle se produit, il n'est pas rare après un premier envahissement plutôt restreint de la circulation générale de n'y plus déceler ultérieurement les flagellés. Dans ces guérisons spontanées de laboratoire, la quantité du virus infectant importe souvent plus que sa qualité, remarque qui ne s'applique, bien entendu, qu'aux souches provenant directement de l'homme et non encore adaptées aux animaux d'expérience.

Dans les régions d'Afrique où l'endémicité de la trypanosomiase fait de l'homme infecté un porteur de virus dangereux pour la col-

lectivité, apte à contaminer sans cesse de nouvelles glossines, il est quasi-impossible de suivre semblable observation. Tout trypanosomé identifié doit être mis immédiatement hors d'état de nuire, sa circulation débarrassée des flagellés qui la parasitent et cette action prophylactique, si féconde en ses résultats, ne permet pas de reconnaître ces formes latentes, d'observer leur allure clinique et d'en évaluer la fréquence.

Marcel Leger. — L'intéressante communication de mes camarades de l'Ecole de Santé Coloniale de Marseille vient à l'appui d'une conception que, ici même il y a deux ans, nous avons soutenue avec A. Sicé : la participation des méninges à l'infection trypanosomique (comme à l'infection syphilitique) varie dans des limites extrêmes (pour expliquer le fait nous avons formulé cinq hypothèses) ; de sorte qu'il est illogique de vouloir établir, pour la maladie du sommeil, une systématisation inflexible en deux périodes successives qui s'opposent : une *première* lymphatico-sanguine ; une *seconde* nerveuse.

Chez quelques trypanosomés, les lésions méningées sont extrêmement précoces : nous en avons surpris dès le 6e mois après l'infection et elles étaient marquées prouvant qu'elles ne venaient pas seulement d'apparaître (1930, ce *Bull.*, p. 950 et 1931, p. 830). Par contre, chez d'autres, ces lésions sont très tardives, sans que l'on sache pourquoi : nous avons rapporté six observations, dont trois personnelles, avec intégrité des méninges au delà de deux ans d'infection, et la chose est extrêmement importante au point de vue de la thérapeutique à mettre en œuvre.

La présente observation de Moustardier, Sicé, Mercier et Varneau a les analogies les plus grandes avec la première de celles présentées dans notre note d'avril 1932. Dans les deux cas, ce sont des sujets infectés en Haute Volta et reconnus, après plus de deux ans, porteurs d'un liquide céphalo-rachidien resté normal. Mais il s'agit, cette fois, d'un Noir et non plus d'un Blanc, ce qui montre que la race n'intervient pas dans le neurotropisme de *Trypanosoma gambiense*. Par contre, la commune origine porte à se demander si le flagellé, dans certaines régions d'Afrique, n'a pas subi, comme certains l'ont déjà dit, des variations dans son pouvoir pathogène.

A propos de la communication de MM. VELU et ZOTTNER sur la prévention de la dourine chez le baudet marocain.

Par L. LAUNOY.

Dans une fort intéressante communication parue au dernier *Bulletin* (1), H. VELU et G. ZOTTNER veulent bien rappeler les recherches que P. NICOLLE, Mlle M. PRIEUR et nous-même avons consacrées à l'étude du 309 FOURNEAU sur les trypanosomiases expérimentales de la souris et du chat (2).

Citant les chiffres donnés par nous pour l'établissement contre *Tr. Brucei* d'un état réfractaire de 60 jours chez la souris et de 80 jours chez le chat, VELU et ZOTTNER concluent que ces doses, rapportées à un baudet de 300 kg., deviennent 6 g. ou 15 g. pour cet animal, et sont par conséquent toxiques. Nous pensons qu'il ne vient à l'idée d'aucun expérimentateur, dans la pratique courante, d'extrapoler pour le baudet ou le cheval des doses thérapeutiques ou toxiques d'un médicament fixées pour le chat et surtout pour la souris. Mais il se trouve précisément que, dans le cas particulier, la lecture attentive de nos publications relatives aux expériences sur le chat, pouvait inciter MM. VELU et ZOTTNER, dès l'abord, à l'emploi de la dose de 0 g. 005 par kilogramme pour leur baudet. En effet, cette dose de 0 g. 005 par kilogramme protège le chat contre *Tr. brucei* pendant 25 jours. Ce temps rentre tout à fait dans les limites fixées par les auteurs pour la protection du baudet marocain contre *Tr. equiperdum*, par 0 g. 005 de 309 par kilogramme.

L'exemple d'une telle coïncidence est assez exceptionnel pour être remarqué. A propos de ces réflexions, nous nous permettons d'insister sur la pratique suivante. En pharmacodynamie quand, après avoir déterminé par expérience, les doses actives ou toxiques d'un médicament pour un animal de poids donné, on désire transporter ces résultats à l'expérimentation sur un animal de poids très différent, la dose d'essai pour ce dernier animal s'établit non proportionnellement aux poids mais proportionnellement aux surfaces. Par exemple, nous disons que, pour la souris de 20 g., la dose de 0 g. 0004 protège cet animal pendant 30 à 40 jours, contre l'in-

(1) *Bull. Soc. de Pathol. Exot.*, séance du 14 mars 1934, p. 261.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, séance du 22 juin 1929, vol. CI, p. 650.

fection à *Tr. equiperdum*. De cette donnée, nous ne dirons pas qu'une souris qui pèserait 1 kg. sera protégée par $0{,}0004 \times 50$, soit 2 cg., mais qu'elle peut être protégée par : $0{,}0004 \times \sqrt[3]{50 \times 50}$, soit 0 g. 0054. Ce simple calcul pouvait donc inciter les auteurs de la communication, à propos de laquelle nous présentons ces remarques, à l'emploi d'une dose susceptible d'être appliquée aux baudets marocains. Le petit calcul que nous signalons ici découle de l'application que Benjamin Moore fit à l'étude des médicaments de la formule de Meeh $S = k.P^{\frac{2}{3}}$ ou de ses variantes. Il ne donne pas toujours des résultats aussi conformes à l'expérimentation que ceux obtenus ajourd'hui, loin de là. L'expérimentation reste toujours nécessaire, surtout quand on passe *d'une espèce à une autre*, toutefois, le calcul ci-dessus peut nous guider avec fruit (Voir à ce sujet : Dreyer et Ray, Dreyer et Walker, *Philos. Transact.*, 1910 et *Proc. Roy. Society*, 1914).

Nouveaux faits relatifs à l'étude et au traitement de l'infection expérimentale du chat par *Trypanosoma annamense*,

Par L. Launoy.

A la séance du 8 mars 1933 (1), nous avons présenté deux mémoires relatifs à l'infection du chat par *Trypanosoma annamense*. Nos recherches à ce sujet ont été poursuivies depuis ce temps et nous apportons aujourd'hui, d'une part les résultats tardifs de l'infestation par ce virus et, d'autre part, les résultats nouveaux relatifs au traitement de cette infection par le moranyl.

I. — Résultats tardifs

Ceux-ci concernent le chat *Missia*, dont nous avons parlé dans notre mémoire du 8 mars 1933 (*loc. cit.*, pp. 493, 495, 496, 499). Nous rappelons que ce chat avait été infecté le 10 mai 1932. Son infection avait revêtu une allure de chronicité. Nous avons sacrifié l'animal le 31 décembre 1933. Il ne présentait plus de trypanosomes depuis le 18 de la même année, il pesait 2.150 g. Ainsi que

(1) *Bull. Soc. Pathol. exot.*, vol. XXVI, 1933, p. 492 ; *Ibid.*, vol. XXVI, 1933, p. 501.

nous l'avons dit dans notre premier mémoire, cet animal était complètement aveugle, les deux yeux étaient vides de leur globe oculaire. Malgré l'absence de parasites dans le sang, on nota par la suite très souvent de l'œdème des paupières. On pouvait donc penser à une infection inapparente. Encore que deux cobayes ayant reçu du sang de Missia, le 15 septembre 1933, n'aient pas été infectés, c'était bien le cas. En effet, cette maladie chronique (plus de vingt mois) nous a permis d'assister au développement de manifestations nerveuses, non encore observées par nous dans les maladies aiguës. Dans notre mémoire antérieur, les seuls symptômes nerveux signalés par nous, consistaient en faiblesse du train postérieur et adynamie générale. Or, le chat Missia, au cours de sa maladie, présenta de la paralysie progressive et ascendante aussi bien motrice que sensitive, précédée d'hyperesthésie de la base de la queue. En même temps que le train postérieur s'affaiblissait avec régularité, la marche devenait hésitante, plantigrade. Le 27 décembre 1933, l'animal pouvait à peine se déplacer, il traînait son train postérieur paralysé. Le 31 décembre, aussitôt après avoir été sacrifié, le cerveau et la moelle ont été prélevés par M. IVAR BERTRAND, aux fins d'examen anatomo-pathologique (1).

Depuis cette observation, nous avons vu également s'installer des symptômes nerveux graves chez le chat XV, dont nous donnons l'observation ci-après. Nous rapprochons nos observations pour le chat de celles faites : par M. BLANCHARD, L. BROUDIN, E. BOREL sur le chien, en 1927; par BROUDIN, G. LE LOUET et A. ROMARY sur le cheval, en 1928; par BROUDIN et PEYTAVIN sur le bœuf, en 1926. Sur le chien, il fut observé du trouble de la marche ; sur le cheval, de la paralysie ascendante progressive à évolution brusque ; sur le bœuf, des troubles de la marche. Ajoutons que chez le bœuf, BROUDIN et PEYTAVIN ont noté deux fois l'opacité de la cornée. Cette lésion, sinon constante du point de vue absolu, est du moins très généralement observée par nous, chez le chat, ainsi qu'il fut dit dans nos mémoires antérieurs.

II. — ETUDE DE L'ACTION CURATIVE DU 309

1° *Action du 309 sur les infections de rechute, après perte de l'état réfractaire provoqué par le même produit.*

Ces observations concernent les chats III, VII et VIII de notre précédent mémoire (*loc. cit.*).

(1) *Nous croyons que l'étude anatomo-pathologique de ces pièces peut être intéressante et nous remercions le* Dr IVAR BERTRAND *d'avoir bien voulu s'en charger.*

Chat III. — Rendu réfractaire pendant cinq mois par l'injection sous-cutanée de 5 cg. de 205 B-309 F. par kilogramme. Perte certaine de l'état réfractaire démontrée par l'infection positive (9e infection) du 27 janvier 1933. *On laisse la maladie évoluer jusqu'au 27 février 1933.* Phénomènes habituels : œdème de la paupière gauche, conjonctivite grave. Injection, le 27 février, de 30 mg. de 309 sous la peau, soit : *0 g. 0092 par kilogramme.* Disparition des parasites jusqu'au 20 mai. Blanchiment de 80 jours. On laisse la maladie de rechute évoluer, *l'animal succombe 107 jours après la rechute*, soit le 4 septembre 1933, après avoir présenté l'opacité des yeux (en particulier œil gauche) de l'adynamie générale, de l'amaigrissement (perte de 1 kg.).

Chat VII. — Ce chat avait perdu l'état réfractaire conféré par 3 cg. de 309 par kilogramme, le 29 janvier 1933. *On laisse la maladie évoluer jusqu'au 27 février 1933*, date à laquelle on injecte 30 mg. de 309 sous la peau soit, l'animal pesant 3 kg. 450, *0 g. 0086 par kilogramme.* Blanchiment de 47 jours. L'animal meurt le 22 août 1933, après avoir présenté des lésions oculaires tardives, celles-ci n'apparaissent en effet que le 24 juillet, elles concernent en particulier l'œil gauche qui le 18 août est complètement opacifié. *La maladie a duré 129 jours après la rechute.*

Chat VIII. — Rendu réfractaire comme les précédents par le 309. Perte certaine de l'état réfractaire, le 27 janvier 1933. Évolution de la maladie jusqu'au 27 février. A cette date, injection curative de 11 mg. par kilogramme de 309, sous la peau. L'animal pesait 2.700 g. Ce traitement blanchit l'animal pendant 97 jours. Le 7 juin 1933, on trouve pour la première fois des trypans dans le sang. Mort le 22 septembre 1933. Poids à la mort 1.750 g. Pas de lésions oculaires pendant la maladie, sauf du larmoiement. *La maladie de rechute a duré 107 jours.*

2° *Action du 309 sur une infection première.*

Chat XII. — Infection le 27 janvier 1933. Les deux yeux sont opaques le 27 février. Traitement ce jour par 11 mg. par kilogramme (le poids de ce chat était de 2.720 g.). Eclaircissement des yeux le 6 mars, donc en 7 jours. Blanchiment du sang constaté jusqu'à la mort qui arrive le 1er septembre sans qu'on puisse déceler de parasites. A l'autopsie, lésions de gastro-entérite infectieuse. Dans ce cas le blanchiment a donc été de 183 jours.

Chat XIV. — Infecté le 11 septembre 1933, avec du sang de cobaye (passage de chat III). Trypans dans le sang le 14 septembre. Lésions oculaires nettes le 13 octobre. Le 26 octobre : température 40°8, œdème du pavillon des oreilles, faciès lunaire. Le 31 octobre, c'est-à-dire 50 jours après l'infection, traitement par 21 mg. par kilogramme. Le 3 novembre tout est rentré dans l'ordre, sauf la persistance de quelques petits ganglions sous-maxillaires à droite et à gauche. Le 23 mars 1934, l'animal pèse 4.720 g., il paraît guéri. Le 28 mars, le poids est de 4.500 g. Ce jour, c'est-à-dire 148 jours après le traitement apparemment curatif, nous pratiquons sous sonéryl (0 g. 06 par kg. injection péritonéale), une ponction cardiaque de 10 cm³ de sang. Ce sang est passé au chat XXII. Jusqu'ici (10 avril 1934) le chat XXII est resté indemne d'infection et n'a pas fait d'hyperthermie. Nous croyons donc que le chat XIV est définitivement guéri.

Chat XV. — Infection le *31 octobre 1933*, par voie péritonéale, avec du sang de chat XIV. Trypans dans le sang le 6 novembre. Œdème des paupières, œdème des joues, opalescence de l'œil gauche à partir du 18 novembre. Opacité des deux yeux, infiltration des oreilles, floculat dans l'œil gauche et enfin dans l'œil droit, vers le 24 novembre. A partir du 29 novembre, les globes oculaires sont porcelaniques. L'adynamie est très prononcée, l'inappétence absolue. Le *30 novembre, donc 30 jours après l'infection*, injection de 20 mg. de moranyl par kilogramme sous la peau. Eclaircissement des yeux en 10 jours. Malgré la disparition des trypans, l'animal reste paresseux, il se tient allongé dans sa cage. La tête est bouffie, nous notons de la faiblesse du train postérieur, avec parésie spéciale de la patte postérieure gauche. En courant, l'animal tombe, il ne peut plus sauter dans sa cage (60 cm. du sol), il présente de l'hyperesthésie générale, réagit au moindre contact par des mouvements de défense. Un peu plus tard, la marche devient plus difficile encore. L'animal fait quelques pas, tombe, se relève, retombe par entrecroisement de ses pattes postérieures. La démarche est plantigrade, la queue balaie le sol. En marche, la silhouette est déclive. Aucun trypan dans le sang, malgré des examens répétés.

Le 7 février 1934, sous sonéryl (0,05 par kg. par voie péritonéale, plus quelques bouffées d'éther) nous pratiquons une ponction cardiaque. Dix cm³ du sang du chat XV sont injectés au chat XX qui, le 12 février, présente des trypanosomes dans le sang et meurt le 19, son humeur sanguine grouillant de parasites. L'évolution a donc été ici foudroyante : *7 jours*. Le 7 février, nous avons réinjecté le chat XV avec 30 mg. de 309 par kilogramme. Les troubles de la marche continuent jusqu'au 13 février mais ils s'améliorent ; à

partir du 16, l'animal peut sauter dans sa cage ; il peut, en s'aplatissant, passer sous la barre transversale d'une table. Toutefois, en course, il conserve un peu d'incoordination de ses mouvements. Le 26 mars, tout semble rentré dans l'ordre.

Chat XVII. — Ce chat est infecté le 28 décembre 1933 avec du sang de chat XVI (passage de chat XV). Chez cet animal, l'infection revêt une forme ganglionnaire. Le cou est littéralement entouré d'un collier formé de quatre ganglions sous-maxillaires et rétro-maxillaires, très hypertrophiés. La face est lunaire. Le 5 février 1934, une ponction ganglionnaire est positive. Le 8, l'animal reçoit *3o mg. de 309 par kilogramme*. Amélioration rapide, disparition des trypans du sang, fonte partielle des ganglions. Le 20 février 1934, soit seulement 12 jours après l'injection de 309, on constate à nouveau des trypans dans le sang. Seconde injection de 309 à raison de *31 mg. par kilogramme*. Disparition des parasites, faible diminution des ganglions. Le 16 mars, en raison de l'état très cachectique de l'animal, on procède à l'ablation, sous sonéryl-éther, d'un ganglion. Celui-ci a le volume d'une petite noix, il est écrasé et l'émulsion dans l'eau salée est injectée par voie péritonéale à 5 cobayes. Actuellement, 9 avril 1934, aucun de ces cobayes n'a été infecté. Par ailleurs, du sang ensemencé en bouillon-peptone et en tubes de Smith est resté stérile. Notre chat est mort le lendemain de l'opération. On trouve les poumons très congestionnés, le cœur entouré d'une masse graisseuse, le foie en dégénérescence graisseuse, fragile, pèse 170 g. ; les épiploons sont eux-mêmes transformés en un épais tablier de graisse. Le sang du cœur, injecté à un cobaye, n'est pas infectant.

Chat XXI. — Infecté le 7 mars 1934 avec du sang de chat XX. Trypans dans le sang dans les jours qui suivent. Le 27 mars, l'œil droit est trouble, la face est lunaire, les oreilles sont infiltrées, les yeux sont larmoyants. Le 31 mars, injection sous la peau, de *3o mg. de moranyl par kilogramme*. L'éclaircissemsnt de l'œil droit se fait progressivement en 7 jours.

Conclusions

1° Résultats tardifs. — L'infection expérimentale à *Trypanosoma annamense* chez le chat peut être parfois de très longue durée : 20 mois. Elle peut alors se terminer, comme chez Missia par de la cachexie, avec phénomènes de paralysie. Les trypans peuvent être disparus longtemps avant l'apparition des phénomènes paralytiques.

2° *Action curative du 309 sur l'infection d'animaux ayant perdu l'état réfractaire conféré par une première dose de 309.* — Des doses comprises entre 8 et 11 mg., injectées par voie sous-cutanée, sont susceptibles de blanchir, pendant plus de trois mois, les animaux répondant à ces conditions. La rechute qui suit est compatible avec une longue survie : *plus de quatre mois*. Une longue survie dans l'infection du chat à *Tr. annamense* est exceptionnelle. Par contre, la survie est régulièrement prolongée chez les animaux préalablement rendus réfractaires par le 309, puis traités par ce même composé après perte de l'état réfractaire. A cet égard les résultats obtenus avec les animaux-témoins sont démonstratifs. Ainsi, pour des animaux *non traités*, la maladie, chez Sarrazin, est de *48* jours, de *33* jours chez Faculté, et de *34* jours pour le chat VI. Avec le chat X, la mort survient en *68* jours; avec le chat XVI, en *32* jours; avec le chat XVIII, en *34* jours, et avec le chat XIX, en *40* jours. S'opposent à ces données, les survies de 107 jours à 129 jours, d'*animaux traités*, signalées pour les chats III, VII et VIII. Il y a là un fait intéressant à signaler. Il se rapproche de ce que nous avons déjà observé et noté avec Mlle M. PRIEUR, dans l'infection du chat par *Tr. brucei* (1).

3° *Action curative du 309, sur une infection première, très évoluée.* — Les résultats sont discutables. La dose *20 mg.* par kilogramme qui, jusqu'à ce jour, paraît curative pour le chat XIV, ne l'a pas été pour le chat XV. Toutefois, chez ce dernier animal, la maladie de rechute, malgré ses graves accidents nerveux, paraît avoir cédé à la dose de 30 mg. par kilogramme.

Cette même dose de *30 mg.* par kilogramme est inefficace chez le chat XVII dont la maladie a revêtu la forme ganglionnaire. Une seconde injection de 31 mg. par kilogramme semble avoir stérilisé l'animal de ses trypanosomes, les ganglions et le sang ne s'étant pas montrés infectants. Toutefois, l'animal étant mort en cachexie progressive, l'action du *Tr. annamense* ne peut être écartée. Chez le chat XXII, la dose de 30 mg. par kilogramme paraît active; cette dernière observation continue.

4° En définitive, de ces expériences nous pouvons conclure que le 309 s'avère comme un produit curatif de l'infection à *Trypanosoma annamense* du chat, mais seulement à forte dose (exceptionnellement 20 mg.); celle-ci : *30 mg. par kilogramme*, doit être parfois répétée. Il y a loin de la sensibilité de *Tr. Brucei* pour le 309 à celle de *Tr. annamense*, qui tend vers la résistance.

La valeur de la thérapeutique des infections à *Tr. annamense* par le 205-309 employé seul, a déjà été discutée par les vétérinai-

(1) Voir à ce sujet M. PRIEUR, *Thèse de Pharmacie*, Paris 1931.

res des services Indochinois. Rappelons que Broudin et Peytavin (1) n'ont pas obtenu chez le chien de succès marqué par l'emploi du 205. Par contre, si Jacotot (2) a pu guérir 13 chevaux (10 annamites et 3 de croisement) avec des doses extrêmement faibles de naganol (doses comprises entre 3 et 5 mg. par kilogramme), ce résultat ne fut obtenu par lui que chez les animaux traités *très rapidement après l'apparition des trypans dans le sang*. Pour des maladies plus évoluées (3), le même auteur ne peut guérir avec les doses ci-dessus. Par exemple, pour une maladie datant de trois semaines à un mois, il préconise les doses de 10 à 15 mg. par kilogramme et leur renouvellement. Avec nos chats, infectés par un virus rendu très virulent par passages successifs de chat à chat, les doses de moranyl, doubles et triples de celles employées au kilogramme par Jacotot chez le cheval, n'ont pas toujours été opérantes d'emblée, il a fallu les répéter (4). Nous aboutissons donc, en définitive, à une conclusion analogue à celle de Jacotot.

5° Des expériences très bien conduites de Jacotot (*loc.cit.*), ainsi que des résultats que nous apportons aujourd'hui, il semble ressortir que la posologie du 309, dans l'infection à *Trypanosoma annamense* des grands animaux domestiques y compris le chat, est, toutes choses égales, directement proportionnelle à l'âge et à la gravité de la maladie. Cette notion est assez banale en clinique pour toutes les maladies infectieuses en général. En ce qui nous concerne, c'est la première fois que des faits expérimentaux nous permettent de conclure ainsi. Il nous paraît donc que l'*âge* d'une part, et la *gravité* d'autre part des maladies expérimentales, ne sont peut être pas assez pris en considération, lorsqu'il s'agit de définir la valeur thérapeutique d'un médicament.

(1) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1926 vol. XIX, p. 746. Voir aussi *Ibid.*, 1927, vol. XX, p. 222.
(2) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1930, vol. XXIII, p. 393.
(3) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1931, vol. XXIV, p. 563.
(4) Nous rappelons que 0,9 de movaryl = 1 de naganol.

Contrôle de l'immunité paludéenne acquise à la suite d'inoculations répétées de sang virulent. Essais d'infection provoquée par piqûres d'Anophèles infectés expérimentalement.

Par M. CIUCA, L. BALLIF, M. CHELARESCU-VIERU.

Dans une série de communications antérieures (1) sur l'immunité acquise des paralytiques généraux à la suite d'inoculations répétés de sang paludéen, nous signalions entre autres une méthode de contrôle de cette immunité par transfusion de grandes quantités de sang virulent.

Nous allons exposer dans cette note les résultats de nos essais de vaincre l'immunité acquise en soumettant à la malariathérapie les patients immunisés par piqûres de moustiques infectés expérimentalement.

Les observations recueillies à la Station expérimentale de Socola au cours de la malariathérapie, pratiquée à l'aide de moustiques infectés expérimentalement, démontrent qu'environ 70 o/o de nos patients prennent la tierce bénigne. A ce sujet nous n'avons pas constaté de différence entre une souche de *Pl. vivax*, qui avait subi préalablement 102 passages directs par l'homme avant de passer par l'anophèle, et une seconde souche n'ayant pas subi de passages.

Nous rappelons ici-même que le pourcentage d'infections positives par inoculation de sang virulent de tierce bénigne de passage n'est que de 50 o/o et que nous n'avons pas constaté une diminution de virulence de notre souche habituelle au cours des premiers 102 passages.

TIERCE BÉNIGNE. — Nous avons donc infecté des anophèles avec le 102e passage de la souche de tierce bénigne, qui avait servi au cours des 7 dernières années aux inoculations successives de sang virulent pour nos patients soumis à la malariathérapie Les moustiques ont été nourris à trois reprises sur des malades inoculés avec le 102e passage de T. B. Le nombre des formes d'exflagellation dans 1 mm³ de sang variait de 103 à 117; 45 o/o de ces anophèles sont devenus porteurs d'oocystes dans les 10 jours suivant l'infection. Le degré d'infection des moustiques n'était pas inférieur à

(1) Voir *Bull. Soc. Path. exot.*, février 1933.

celui obtenu avec une seconde souche de *Pl. vivax* n'ayant pas subi de passages. Le nombre des oocystes variait de 2 à 127.

Essais de malariathérapie. — 17 patients immunisés préalablement par inoculations répétées de sang virulent de tierce bénigne et 4 nouveaux patients (n'ayant pas subi d'infection paludéenne provoquée préalable) ont été soumis chacun à un nombre de piqûres de moustiques infectés expérimentalement variant de 13 à 23. La température des malades prise toutes les 4 h. ainsi que l'examen du sang en goutte épaisse et sur frottis nous ont permis de suivre l'évolution de l'infection.

Des 17 patients immunisés par inoculations successives de T. B., 2 seulement ont présenté temporairement des parasites dans la circulation à la suite d'une forte infection par piqûre de moustiques infectés avec le 102e passage de T. B.

Parmi les 6 nouveaux patients, soumis pour la première fois à une infection provoquée, 4 ont fait la maladie (A + P +), 1 n'a présenté que 3 accès avec parasites dans la circulation (P +), le sixième n'a pas contracté l'infection (A_0P_0).

L'immunité acquise par inoculations successives de sang virulent de *Pl. vivax* se manifeste donc également vis-à-vis d'une infection par piqûres de moustiques infectés avec la même souche de parasite.

Tierce maligne. — Les faits signalés ci-dessus se confirment pour la tierce maligne de passage.

Des anophèles ont été infectés avec le 78e passage de notre souche habituelle T. M. 78. Le nombre des formes d'exflagellation par millimètre cube dans le sang des patients infecteurs variait de 15 à 78 ; 27 0/0 des moustiques infectés ont présenté des oocystes dont le nombre variait de 2 à 40.

Essais de malariathérapie. — 19 patients immunisés préalablement à la suite d'inoculations successives de sang virulent appartenant à notre souche de passage (T. M. 78) ont subi, en même temps que 5 nouveaux patients (n'ayant pas été soumis auparavant à une infection paludéenne provoquée), 5 à 11 piqûres de moustiques infectés avec ce 78e passage.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Patients	Nombre des inoculations antérieures de sang virulent de T. M.			Infection par moustiques infectés		Observations
	Positives (A+ P+)	Négat. (Ao Po)	Porteurs de paras. (Ao P+)	Piqûres de moustiques	Inoc. endovein. de sporozoïtes	
Gh. Sm. (956).	1	11	—	Ao Po		
Bar. M. (523).	1	16	—	Ao Po		
Gr. M. (525).	—	14	1	Ao Po		
M. Cat. (531).	1	16	—	Ao Po		
Eis. (549).	1	6	1	Ao P+		Disparition spont.
Br. H. (561).	2	8	2	Ao Po		
Ch. Th. (949).	1	6	1	Ao Po		
Ch. Fl. (952)	1	11	—	Ao Po		
R. E. (869).	1	10	1	Ao Po		
Duz. (280).	1	12	4	Ao Po		
I. Fl. (309).	1	14	—	Ao Po		
C. E. (503).	2	8	1	—		
T. S. (520).	1	9	2	—	Ao Po	
Ab. S. (522).	1	15	2	Ao Po		
Rud. (36)	1	12	1	Ao Po		
Al. (60)	1	8	3	Ao Po		
St. Pr. (97)	1	9	5	Ao P+		Porteur de crois.
D. O. (200)	—	14	4	Ao Po		
V. T. (221).	1	15	1	—	Ao Po	
Nouveaux patients témoins						
I. Gr.	—	—	—	A+ P+		
M. Hrzc.	—	—	—	A+ P+		
Dim.	—	—	—	Ao Po		
Bob.	—	—	—	Ao Po		
Cor.	—	—	—	Ao P+		

CONCLUSIONS

L'infection intentionnellement provoquée par piqûres de moustiques infectés, chez les paralytiques de Socola, donne approximativement 70 o/o de résultats positifs contre 50 o/o obtenus par inoculation de sang virulents de tierce bénigne. Malgré le nombre réduit de nouveaux patients inoculés (sept), nous n'avons pas constaté de différence de virulence entre une souche de *Pl. vivax* (T. B. 102), qui avait préalablement subi 102 passages directs par l'homme, et une autre souche du même type de parasite (T. B. A) qui n'avait pas subi de passages avant l'infection des moustiques.

Les paralytiques généraux, rendus immuns par inoculations successives de sang virulent vis-à-vis d'une souche de tierce bénigne de passage, résistent également à la même souche passée par le moustique.

Les paralytiques, immunisés par inoculations successives de sang virulent vis-à-vis d'une tierce maligne de passage (T. M. 78), conservent leur immunité vis-à-vis de la même souche passée par le moustique.

Travail de la Station permanente d'études sur le paludisme « I. Rockefeller » (Socola-Iassy).

Le rôle des différents composants du réactif mélanique de Henry dans la séroflocculation palustre,

Par F. Trensz.

Henry extrait son réactif mélanique de l'œil de bœuf. Il se sert à la fois du pigment choroïdien et du corps vitré. Après l'extraction et le broyage de ces deux substances, les grains de pigment se trouvent en suspension dans un liquide gélatineux contenant une partie de corps vitré pour deux parties d'eau distillée, le tout étant formolé au taux de 1/200e. Telle est, sommairement, la composition du réactif complexe qui donne à l'heure actuelle les meilleurs résultats dans le diagnostic sérologique du paludisme. Alors que la disposition de la réaction a été successivement modifiée, la composition du réactif est restée à peu près la même. Le Bourdellès s'était servi, à un moment donné, d'un réactif exempt de corps vitré. Il est revenu, dans la suite, au mode de préparation de Henry. Dans ce réactif complexe chaque substance a son utilité. Il nous a paru intéressant d'étudier séparément l'action de chaque composant (1).

Action du pigment choroïdien seul

Nous avons examiné comparativement trois catégories de pigment choroïdien : 1) du pigment frais extrait de l'œil de bœuf (2 échan-

(1) Nous avons examiné en même temps une hypothèse de Gille sur le mode d'action du pigment mélanique. Gille (*C. R. Soc. Biol.*, 112, 15 déc. 1933, p. 334) suppose que la mélanine tient son activité de l'hydrate ferrique formé au sein du liquide gélatineux qui entoure les grains de pigment. Le fer, contenu dans le pigment, serait, après un contact prolongé avec l'eau distillée, engagé dans des combinaisons complexes aboutissant à la formation d'hydrate ferrique. Le corps vitré jouerait dans ce processus le rôle de « colloïde protecteur ».

tillons); 2) du pigment frais extrait de l'œil de bœuf et ayant séjourné pendant 24 heures dans l'eau distillée; 3) du pigment repris, après un mois et demi, du réactif de HENRY où il a été en contact avec du formol et du corps vitré (3 échantillons).

Les différents échantillons de pigment sont lavés dans l'eau distillée. Entre chaque centrifugation le pigment est broyé et remis en suspension fine, afin d'empêcher son agglomération. Les suspensions sont finalement amenées à la densité optique précise de 50.

Les réactions sont recherchées sur 34 sérums de paludéens, 6 sérums d'animaux trypanosomés et 12 sérums témoins. La lecture des réactions est faite d'une part à l'œil nu et d'autre part au photomètre de VERNES.

A l'œil nu, les floculations causées par le pigment choroïdien seul sont moins franches que celles provoquées par le réactif de HENRY. A la lecture photométrique c'est l'inverse qui se produit. Les densités optiques dues au pigment choroïdien seul sont plus élevées que celles qui sont dues au réactif de HENRY complet.

Quand on compare entre elles les floculations provoquées par les différents échantillons de pigment choroïdien seul on constate qu'elles sont de même ordre mais non tout à fait identiques. Les deux échantillons de pigment frais donnent des floculations aussi intenses que deux échantillons sur trois du pigment repris du réactif de HENRY. Il faut en déduire que le pigment possède d'emblée son activité, contrairement à l'hypothèse de GILLE. D'autre part le principe actif hypothétique de GILLE n'existe pas dans le liquide qui surnage après une première centrifugation du réactif de HENRY; ce liquide se comporte en présence du sérum de paludéens comme de l'eau distillée additionnée de formol et de corps vitré. GILLE avait pensé que l'activité du produit s'améliore avec le temps, parce qu'HENRY conseille de ne pas se servir d'une mélanine pendant le premier mois après sa préparation. En réalité, l'activité de la mélanine ne se modifie pas; la solution de mélanine subit simplement des fluctuations de sa densité optique, qu'on peut attribuer à des variations dans l'état de dispersion des grains de pigment.

GILLE s'était appuyé, dans son hypothèse, sur une étude que nous avions faite sur les conditions de pH de la réaction (1). Or notre étude ne concernait pas le pH de la réaction, mais le pH de l'excipient aqueux. Après l'addition de sérum la bande des pH utiles se rétrécit, grâce au pouvoir tampon du sérum, dans des limites qui n'ont pas encore été précisées.

(1) F. TRENSZ. Le rôle du pH des réactifs dans la séroflocculation du paludisme. *Bull. Soc. path. exot.*, t. XXV, 1932, p. 221.

Action du formol seul

Le formol avait été incorporé au réactif, tout d'abord, à titre d'antiseptique, pour empêcher sa putréfaction. Il est apparu qu'il prend une part active dans la floculation. Entrevoyant ce fait, Le Bourdellès (1) a eu l'initiative de proposer le formolage des tubes témoins qui a été adopté, dans la suite, par Henry. Des recherches de comparaison nous ont montré que l'adjonction de formol frais favorise légèrement la formation des flocons. A la lecture photométrique, au contraire, le formol a, malgré sa faible acidité, une action légèrement atténuante sur la floculation et sur la surfloculation, dans l'eau distillée, de la plupart des sérums étudiés. Le formol, favorable à la lecture à l'œil nu, est donc défavorable à la lecture photométrique.

Action du corps vitré seul

Le corps vitré est une substance amorphe qui a les mêmes réactions colorantes que le collagène. Du point de vue physico-chimique il est permis de le considérer comme un hydrogel dont la phase solide est dispersée dans un excipient aqueux. Ce n'est pas un tissu. Il présente les caractères d'un colloïde. Ses micelles sont associées à la manière du réseau d'une éponge et peuvent sous diverses influences s'agglomérer, « floculer », en abandonnant de l'eau. De telles floculations peuvent même se produire *in vivo*. A la suite de traumatismes ou d'interventions opératoires, le vitré, pénétrant dans la chambre antérieure de l'œil, peut floculer et former des traînées qui se fixent à la face postérieure de la cornée (2). Le corps vitré est donc une substance qui par sa nature est prédisposée à la floculation. Il flocule facilement.

Nous avons fait agir sur des sérums de paludéens de l'eau distillée additionnée de corps vitré (dans les mêmes proportions que dans la réaction de Henry). Avec certains sérums de paludéens, particulièrement avec les sérums surfloculants, le corps vitré déclanche à lui seul le phénomène de la floculation. Il forme des flocons en enrobant dans ses mailles les fines particules de sérum précipité par l'eau distillée. Alors que le pigment pur produit un floculat qui manque de consistance, le corps vitré groupe la matière précipitée

(1) Le Bourdelles B., Liégeois R. et Chabrelle L. *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, n° 2, 1930, p. 179.

(2) Redslob. Le corps vitré. Son développement, sa structure, ses propriétés physico-chimiques. *Ann. d'oculistique*, t. CLXIX, oct. 1932, p. 805.

en flocons, grâce à son pouvoir plastique. Son action s'arrête là, car il n'intensifie pas la floculation comme on serait tenté de le supposer après lecture à l'œil nu, bien au contraire. Il ne fait pas floculer le sérum par lui-même, il agglomère dans ses mailles les floculats préexistants. L'avantage que le corps vitré donne à la lecture macroscopique devient plutôt un inconvénient quand on pratique les lectures au photomètre. Il apparaît alors que le corps vitré diminue légèrement la densité optique des floculats ; en réalité donc, il atténue la floculation.

Le corps vitré possède une autre propriété favorable à tout point de vue. Il est alcalin. Son pH oscille autour de 7,8. Grâce à un certain « pouvoir tampon » son alcalinité devient déterminative du pH du réactif. Il neutralise de ce fait l'acidité du formol (ce que HENRY tend à obtenir dans les tubes témoins en recommandant leur alcalinisation).

Pour être complet il nous reste à mentionner un sérieux inconvénient du vitré : sa putrescibilité. Pour la bonne conservation du réactif, il est nécessaire de lui ajouter un antiseptique en assez forte proportion et de le garder à la glacière. L'utilisation du produit n'en est pas facilitée. La présence du corps vitré dans le réactif a donc des avantages et des inconvénients.

ACTION COMBINÉE DU CORPS VITRÉ ET DU FORMOL

Après avoir étudié leur action séparée nous avons fait agir les deux substances réunies sur le sérum des paludéens en l'absence de pigment. Leurs actions s'ajoutent. A la lecture macroscopique on observe avec de nombreux sérums de véritables floculations, en ce sens que les particules de sérum précipitées par l'eau distillée sont organisées en forme de flocons. Inversement, l'action atténuante réelle sur la floculation, que le photomètre a révélée pour chacune des deux substances, se trouve accrue quand elle agissent ensemble. Il y a une diminution nette de la surfloculation.

En ajoutant du pigment au mélange d'eau formolée et de vitré, on se rend compte que l'atténuation porte autant sur la floculation que sur la surfloculation. Alors que le pigment pur produit des floculations peu nettes pour la lecture à l'œil nu, le pigment additionné de formol et de corps vitré donne des précipités bien disposés en flocons. Alors que le floculat produit par le pigment pur se dissocie facilement et donne un trouble assez homogène, le floculat en gros flocons, dû au formol et au corps vitré, se prête moins bien à la photométrie, étant moins homogène, et donne des densités optiques moins élevées. On doit se demander si l'addition

de formol et de corps vitré diminue réellement la floculation ou si la diminution de la densité optique tient simplement à l'agrégation spéciale de la matière précipitée sous forme de flocons, qui laisseraient passer entre eux les rayons lumineux, ce qui fausserait pour ainsi dire la densité optique réelle.

A cet effet, nous avons homogénéisé, grâce à un léger broyage : d'une part, des floculats produits par du pigment pur, et, d'autre part, des floculats produits par du pigment additionné de formol et de corps vitré. Dans les deux catégories de tubes les densités augmentent. Elles restent cependant supérieures chez les floculats obtenus par le pigment pur. Le formol et le corps vitré ont donc une action inhibitrice réelle sur la floculation et sur la surfloculation. Elle se manifeste seulement dans l'eau distillée. Dans l'eau salée à 3 o/oo, elle est surpassée par celle du chlorure de sodium et ne joue pour ainsi dire plus.

Les faits qui viennent d'être exposés montrent l'intérêt qu'il y a à constituer des tubes témoins additionnés de vitré, comme on fait déjà des tubes témoins additionnés de formol. Dans le tableau ci-dessous nous rendons compte d'un certain nombre de réactions comportant des témoins formolés, alcalinisés, et des témoins formolés additionnés de corps vitré dans les mêmes proportions que les tubes à réactif. Alors qu'avec les sérums témoins les résultats photométriques sont les mêmes dans tous les tubes, avec les sérums de paludéens les chiffres les plus élevés sont ceux qui sont obtenus en comparant avec les tubes à réaction les tubes témoins contenant du corps vitré. En effet, l'action atténuante défavorable du corps vitré que nous avions constatée se trouve alors entièrement compensée. L'addition de corps vitré dispense de l'alcalinisation des tubes témoins (1).

Sérums n°s	Tubes à réaction	Tubes témoins			Indice photométrique calculé avec :		
		eau bidistillée 1	eau bidistillée formolée alcalinisée 2	eau bidistillée formolée + corps vitré 3	témoin 1	témoin 2	témoin 3
1	209	129	95	82	125	142	149
2	123	48	45	41	80	81	83
3	109	38	42	34	71	69	73
4	90	26	26	25	58	58	58
5	90	27	20	20	57	61	61
6	135	58	47	50	87	92	91
7	110	45	32	33	68	75	74
8	137	70	54	51	83	91	92

RÉSUMÉ

Nous avons étudié séparément l'action des divers composants du réactif de HENRY sur des sérums de paludéens. Les floculations obtenues par l'action isolée du pigment pur, du formol et du corps vitré sont appréciées par la double lecture à l'œil nu et au photomètre de VERNES. Les résultats des réactions présentent de légères différences suivant le mode de lecture employé.

1° L'action du pigment pur (sans formol ni corps vitré) est bien mise en évidence par la lecture photométrique ; c'est avec le pigment pur que nous avons observé les densités optiques les plus élevées. Contrairement à l'hypothèse de GILLIER, le pigment pur ne devient pas plus actif si on le conserve plusieurs semaines au contact de l'eau formolée additionnée de vitré.

2° L'adjonction de formol rend la réaction plus visible à l'œil nu, il contribue légèrement à former les flocons. Il atténue au contraire la réaction à la lecture photométrique en diminuant légèrement floculation et surfloculation.

3° Le corps vitré a les mêmes propriétés que le formol, encore plus accentuées. Ce colloïde est particulièrement prédisposé à la floculation. Il est essentiellement formateur de flocons et sous ce rapport précieux pour la lecture macroscopique. Il atténue en réalité la floculation et la surfloculation comme en témoigne la lecture au photomètre. Le corps vitré intervient de plus par son alcalinité en compensant utilement l'acidité du formol. Pour éliminer les causes d'erreur pouvant provenir de la présence du vitré, il est bon d'avoir des tubes témoins contenant du corps vitré.

Institut Pasteur d'Algérie.

(1) *Préparation de l'eau formolée additionnée de corps vitré.*
Le vitré limpide, fraîchement extrait de l'œil de bœuf, est battu, pressé à travers un linge à mailles serrées, additionné de 2 fois son volume d'eau distillée et formolée à 1/200e. Une partie du vitré flocule. On laisse cette floculation spontanée se prolonger durant 24 heures ; on centrifuge, on décante et on met en ampoules. Au moment de l'emploi, le liquide est dilué dans les mêmes proportions que le réactif mélanique.

Etude du comportement sexuel comme caractère génétique chez l'*Anopheles maculipennis* (2e note).

Par E. Roubaud.

Dans une note précédente j'ai indiqué, avec J. Colas-Belcour et H. Gaschen (1), que les femelles de la race macroptère de Hollande (*A. maculipennis* var. *messeæ*), eurygames, peuvent être croisées avec les mâles sténogames, type *atroparvus*, et que, dans la descendance métisse issue de ce croisement à la première génération, le caractère eurygame se manifeste comme un caractère récessif.

J'ai tenté des expériences de croisement analogues entre les deux types anophéliens microptères à œufs tachetés correspondant aux deux variétés à comportement sexuel différent : la variété *labranchiæ*, eurygame, et la variété *atroparvus*, sténogame. La souche pure correspondant à chacune de ces races avait été suivie depuis plusieurs générations au laboratoire et contrôlée de très près au point de vue de ses réactions biologiques différentielles. La souche *labranchiæ* originaire de la Province de Murcie avait été reçue d'Espagne en janvier 1932. Cette souche paucidentée, à zoophilisme indifférencié, ne se reproduit que très difficilement en petit espace. Elle n'a donné dans les éducations expérimentales, poursuivies depuis deux ans au laboratoire en terrarium de 1/20e de mètre cube, que deux pontes fertiles sur plusieurs centaines de femelles soumises à l'action fécondante de leurs propres mâles. La reproduction à l'état pur de cette race eurygame n'a pu être obtenue régulièrement qu'en grand espace, dans la chambre de vol de l'Insectarium.

La souche *atroparvus* au contraire, originaire des marais de la Vendée littorale, est franchement sténogame et sa reproduction en terrarium de 1/20e de mètre cube est aisément obtenue depuis des années dans mon laboratoire.

En juin 1933, un double essai de croisement en petit espace a été réalisé entre les deux souches anophéliennes en question. Dans un terrarium (*A.*) de 1/20e de mètre cube furent placées 10 femelles type *labranchiæ* de Murcie avec une quinzaine de mâles *atroparvus* de Vendée. Dans un deuxième terrarium (*B.*) identique, 10 femelles types *atroparvus* de Vendée avec une quinzaine de mâles type *labranchiæ* de Murcie.

Le 29 juin et le 6 juillet, 3 pontes fertiles furent obtenues dans le terrarium *B.* La vérification à cette date par examen microscopique du contenu des spermathèques des femelles restantes pour

chacun des lots a donné : pour le terrarium *A.* trois femelles fécondées sur six (soit 50 o/o fécondées).

Pour le terrarium *B.* quatre femelles fécondées sur sept.

Chacune des femelles reconnue fécondée présentait des spermatozoïdes nombreux et actifs dans les spermathèques.

Des pontes fécondées obtenues dans le terrarium *B.* naquirent des larves qui donnèrent, après éducation effectuée par M. GASCHEN, des moustiques adultes métis ♂ et ♀ de première génération. Ces moustiques éduqués en condition sténogame, dans un terrarium de 1/20e de mètre cube, ne donnèrent naissance à aucune descendance. Le contrôle d'une dizaine de femelles de cet élevage, effectué en octobre, n'a révélé aucune condition de fécondation.

Cet essai de croisement qui pour le moment n'a pu être complété et nécessitera un supplément d'investigation permettrait de penser que dans la race *labranchiæ* le caractère *eurygame* se manifeste comme caractère mendélien *dominant*, après croisement avec la race *atroparvus*, contrairement à ce qui a été constaté pour la race *messeæ* (*maculipennis typicus* de VAN THIEL).

Mais le fait le plus curieux à enregistrer dans cette étude consiste dans ce que les deux sexes de la souche eurygame *labranchiæ*, inaptes à l'accouplement entre eux, en condition de faible espace, se montrent parfaitement aptes à la fécondation dans ces mêmes conditions lorsqu'ils sont croisés avec des conjoints de race différente. Cette singulière constatation confirme, pour les deux races en question, les résultats identiques obtenus par DE BUCK, SCHONTE et SWELLENGREBEL, dans leurs expériences de croisement entre les deux types anophéliens de Hollande. Ces auteurs écrivent à ce sujet : « The sexual behaviour of the longwings in confinement is highly curious and wholly unexplicable. We confess we have not the slightest notion of what may be its cause or meaning. That the longwings do not copulate in confinement is a fairly simple matter. But that some of their males and females may be induced to abandon their sexual frigidity in the presence of a member of the opposite sex of the other race passes one understanding. »

Nous arrivons à la même conclusion en ce qui concerne les résultats trop simplistes du croisement entre les races *labranchiæ* et *atroparvus*. La conclusion de A. CORRADETTI, qui attribue exclusivement au mâle *labranchiæ* l'impossibilité de féconder les femelles en espace restreint, ne saurait être admise.

TRAVAUX CITÉS.

A. DE BUCK, E. SCHOUTE et N. H. SWELLENGREBEL. — Further investigation of the racial differenciation of *Anopheles maculipennis* in

the Netherlands and its bearing on malaria. *Riv. di malar.*, t. XI, 2, 1932.

A. CORRADETTI. — Sul comportamento sexuale dell' *Anopheles maculipennis* var. *labranchiæ*. *Riv. di malar.*, t. XIII, 1934.

E. ROUBAUD, J. COLAS-BELCOUR et H. GASCHEN. — Étude de comportement sexuel comme caractère génétique chez l'*Anopheles maculipennis*. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVI, 1er janv. 1933.

Immunité des Batraciens vis-à-vis du venin d'Abeilles,

Par Mme PHISALIX.

On sait que les Batraciens sont tous plus ou moins venimeux : par leur peau glandulaire aux deux sortes de venins, par leurs humeurs et par leurs glandes génitales, au début de l'ovogénèse.

Les glandes cutanées, de deux sortes, sécrètent des venins à action dominante antagoniste : les unes, les glandes muqueuses, petites, nombreuses, disséminées uniformément sur tout le corps, élaborent un venin de consistance fluide et savonneuse, qui les recouvre, à la moindre excitation, d'une sueur émotive, à action paralysante et hémolytique, comme celle du venin de Vipère. Elles constituent l'armature glandulaire fondamentale du groupe, car elles apparaissent les premières, et existent seules chez certaines espèces, *Protée anguillard*, *Sirène lacertine*... restés morphologiquement à l'état larvaire ; elles prédominent chez quelques autres espèces (*Rana*, *Pelobate*, ...). Les autres, glandes spécifiques ou granuleuses, plus grosses, plus rares, sont souvent groupées en plaques, en bourrelets, en amas paratoïdiens, et localisées chez nos espèces indigènes sur la face dorsale de tout le corps. Elles élaborent une sécrétion de couleur blanc jaunâtre, de consistance crémeuse, dont l'action convulsivante porte, suivant les espèces, sur des catégories différentes de muscles.

On révèle, ainsi que je l'ai montré en 1900 à propos de la Salamandre terrestre, dans le sang de ces animaux des propriétés de l'un et l'autre venin. Les Batraciens sont donc encore mieux pourvus en venins que les Reptiles, puisque leur appareil venimeux principal forme une armature continue sur leur corps ; nous verrons aussi que leur immunité au venin d'Abeilles est également plus grande.

A cet égard, les Batraciens peuvent être divisés en deux groupes, suivant la prédominance de l'une ou l'autre, de leurs deux sortes de glandes cutanées.

I. — Batraciens à glandes muqueuses prédominantes.

Parmi ces Batraciens, il faut citer dans nos régions toutes les espèces des genres *Rana* et *Pelobates*.

Une Grenouille rousse (*Rana temporana*, Lin.), dont le venin cutané muqueux est peu toxique, peut mourir de la piqûre d'une seule Abeille, alors que la Grenouille verte (*Rana esculenta*, Lin.), dont le venin muqueux foudroie le lapin par la voie intraveineuse, ne succombe qu'à deux ou trois piqûres. Ces trois piqûres correspondent à un poids de venin voisin de 1 mg., qui marque aussi, pour ces deux espèces, leur limite de résistance au venin de Vipère.

Doses de venin, ou nombre de piqûres mis à part, les symptômes que le venin d'Abeilles détermine chez ces deux espèces de grenouilles sont les mêmes.

SYMPTOME DE L'ENVENIMATION CHEZ LES GRENOUILLES. — A la douleur locale de la piqûre succède, comme chez le moineau, un *affaiblissement musculaire* précoce, qui aboutit, en moins de 1 m., à la *paralysie complète* des mouvements. *L'excitabilité du nerf sciatique est réduite*, tandis que *persiste le réflexe cornéen*. La *respiration est rapidement atteinte* : d'abord intermittente et ralentie, elle s'arrête définitivement quelques minutes avant le cœur. Les muscles de la région piquée entrent les premiers en rigidité.

A l'autopsie, on observe de l'inflammation gastro-intestinale, et nulle autre lésion macroscopique. Localement, un cercle de nécrose troue la peau au niveau de chaque piqûre, ainsi qu'il arrive chez les Serpents. Il est à remarquer que les doses minima mortelles pour 100 g. de poids des sujets sont respectivement de 1 mg. 5 de venin pour la Grenouille rousse, comme chez la souris pesant 20 g., et de 4 mg. 5 pour la Grenouille verte, plus venimeuse que la première, et aussi plus résistante au venin.

II. — Batraciens à glandes granuleuses prédominantes. (Salamandre, Alyte, Crapaud, Triton...).

Chez ces Batraciens, l'allure générale de l'intoxication par le venin d'Abeilles est différente de celle qu'on observe chez la Grenouille. Leur résistance au venin d'Abeilles est, pour un même poids, de 10 à 20 fois plus grande.

Quelques symptômes sont toutefois communs : tels la *douleur* à la piqûre, variable suivant la région piquée, l'action nécrosante locale, aboutissant à la perforation de la peau ; l'action paralysante sur la respiration, dont l'arrêt entraîne la mort. Ces symptômes

présentent d'ailleurs quelques modalités qui seront signalées à propos de chaque espèce éprouvée. Mais on n'observe pas chez ces Batraciens, l'affaiblissement musculaire immédiat, ni la paralysie qui tue la Grenouille en l'espace d'une minute : c'est une *action* inverse *excito-motrice*, dominante sur certains muscles et sur les chromatophores.

L'action excito-motrice est constante, générale et précoce sur la membrane musculaire à fibres lisses qui enserre les acini des deux sortes de glandes cutanées. Cette action est si rapide et si marquée que les acini muqueux vident en même temps leur contenu : une abondante sueur muqueuse, à odeur piquante, à action lacrymogène et sternutatoire, recouvre bientôt tout le corps ; l'animal en est complètement mouillé, et glisse des mains qui essaient de le retenir. Puis les glandes granuleuses excrètent à leur tour ; leur sécrétion crémeuse se dissolvant partiellement dans la première, recouvre peu à peu toute la face dorsale et les flancs d'un enduit opalin. Cet enduit coagule rapidement au contact de l'air en se contractant, de sorte que l'animal se trouve enserré dans une pellicule formée par les deux venins cutanés.

Si on l'essuie, on constate que, malgré le renouvellement des piqûres, la sécrétion ne se reproduit pas aussitôt, et qu'elle est très inégale pour les deux sortes de glandes : c'est la sécrétion muqueuse qui reparaît la première, et avec ses propriétés initiales, alors que la sécrétion granuleuse qui résulte de la fonte des noyaux du syncytium glandulaire est plus longue à se régénérer, et ne récupère pas aussitôt son pouvoir convulsivant. L'effet du venin d'Abeilles est donc bien, dans ce cas, plutôt excito-moteur qu'excito-sécréteur.

L'action sur les chromatophores est moins générale, car les Batraciens ne sont pas tous également pourvus de ces éléments et, quand ils en possèdent n'ont pas leurs multiples variétés ; elle se manifeste, surtout chez les différentes espèces de Grenouilles, de Rainettes et chez les Crapauds, par un pâlissement de la peau ayant pour centre d'irradiation les points piqués ; elle n'apparaît pas chez d'autres espèces, comme la Salamandre noire, la Salamandre tachetée, dont le pigment noir imprègne les cellules fixes de l'épiderme et du derme et masque tout le reste.

Le venin d'Abeilles a, en outre, une action *hémolysante* sur la plupart des Batraciens, action comparable à celle de leur propre venin muqueux. Cette action se produit *in vivo* chez la Salamandre terrestre et le Crapaud accoucheur, alors qu'elle est inappréciable chez le Crapaud commun et le Triton crêté. Elle aggrave l'action neurotoxique de l'envenimation, en ajoutant son action asphyxiante propre à la paralysie respiratoire.

Ces généralités étant connues, voyons l'allure spéciale que prend l'envenimation sur nos principaux Batraciens à venin granuleux prédominant.

ACTION SUR LA SALAMANDRE TERRESTRE (*Salamandra maculosa*, Laur.). — Un sujet adulte pesant 25 g. met plus de 48 h. à mourir des piqûres successives de 20 Abeilles, ce qui correspond à environ 6 mg. de venin sec.

Outre l'action hémolytique intense et l'action excito-motrice sur la membrane des acini glandulaires cutanés, on observe, à un certain degré, l'action excito-motrice sur les muscles du corps et des membres : le sujet contracte successivement les divers segments de son corps, se contortionne lentement, ou se raidit dans un état spasmodique qui, toutefois, n'aboutit jamais à la convulsion. La couleur du tégument ne varie pas.

ACTION SUR LE CRAPAUD ACCOUCHEUR (*Alytes obstetricans*, Laur.). — Un sujet adulte pesant 7 g. met 5 jours à mourir des piqûres de 5 Abeilles. L'espèce, par sa fragilité globulaire au venin, se rapproche de la Salamandre, ce qui fait que les deux espèces sont moins que les suivantes résistantes au venin.

L'Alyte envenimé émet aussitôt l'odeur d'ail caractéristique due à son venin muqueux cutané. L'action excito-motrice sur les muscles du corps et des membres ne se montre pas, même avec des doses dépassant la dose mortelle.

ACTION SUR LE CRAPAUD COMMUN (*Bufo bufo* Laur.)

Un sujet adulte, du poids moyen de 22 g., met neuf jours à mourir de l'inoculation sous-cutanée de 18 mg. de venin, dose que fourniraient les piqûres successives de 60 Abeilles.

La grande résistance du Crapaud au venin d'Abeilles est connue de la plupart des observateurs, qui n'en ont pas d'ailleurs fixé les limites. Son goût pour les Abeilles est non moins connu, et on l'accuse de se tenir auprès des ruches pour saisir au passage les butineuses. C'est pure insinuation, car il est trop myope pour que le calcul soit rémunérateur ; mais qu'il aime le goût des Abeilles, c'est tout à fait certain : dans nos expériences, j'offrais au fur et à mesure au Crapaud l'Abeille qui venait de le piquer, il l'acceptait aussitôt.

Le Crapaud paraît insensible à la piqûre faite sur la peau ; il n'essaie même pas de se débarrasser des aiguillons qui restent plantés sur son dos comme des épingles sur une pelote ; mais il se baigne plus fréquemment qu'à l'ordinaire.

Toutefois, si en happant une Abeille, il est piqué à la langue ou au palais, il étale brusquement les quatre pattes, creusant son dos en entonnoir et rétracte les globes oculaires, dans un violent effort de déglutition : le premier mouvement de surprise passé, il décroche l'Abeille d'un mouvemenr de l'une ou l'autre de ses pattes antérieures si elle n'était pas déjà avalée, et tout rentre dans l'ordre, sauf l'action excito-excrétoire sur les glandes cutanées. Pendant la longue semaine que met l'animal à mourir, on ne constate qu'un affaiblissement musculaire tardif, amenant à la paralysie respiratoire terminale ; pas de diminution de la conscience, pas d'hémolyse.

Action sur le Triton crêté (*Molgo cristata* Laur.)

Il est pratiquement impossible de déterminer la mort d'un Triton adulte en le faisant piquer, ou en lui inoculant une solution de venin d'Abeilles.

Un sujet pesant 8 à 9 g. n'est nullement incommodé par les piqûres successives de 25 Abeilles, qui recouvrent toute la surface du dos et des flancs. Ainsi clouté, l'animal reste sur place sans convulsions, sans troubles respiratoires, sans paralysie, sans hémolyse ; seule une décharge de ses venins cutanés, et l'odeur de raifort de son venin muqueux, trahissent l'action excito-motrice localisée sur les acini glandulaires.

La résistance des Batraciens au venin d'Abeilles est donc considérable ; elle nous apparaît mieux encore si nous la comparons à celle de quelques Vertébrés supérieurs.

Echelle de résistance des Batraciens et de quelques Vertébrés supérieurs au venin d'Abeilles

Espèces	Poids en g.	Nombre de piqûres	Poids venin en mg.	Lieu de l'inoculation	Durée de la survie	Dose mortelle par 100 g.
Chien	4.500		27	Veines		0,60
Moineau	30	1-2		M. pectoral	2-3 h.	0,60
Souris	20	1-10		Peau	36 h.	1,50
Grenouille rousse	20	1		*Id.*	1-2 j.	1,50
Grenouille verte	20	2-3		*Id.*	*Id.*	4,50
Salamandre terrestre	25	20		*Id.*	72 j.	24
Crapaud accoucheur	7	2 + 3		*Id.*	5 j.	25
Crapaud commun	22		18	*Id.*	9 j.	82
Triton crêté	2	25		*Id.*	Totale	793

Ainsi, pour un même poids, 100 g. de l'animal envenimé, les doses minima mortelles sont respectivement de 0 mg. 6 et 82 chez le Chien et le Crapaud commun, soit 136 fois plus fortes pour le

Crapaud que pour le Chien, la Grenouille rousse se montrant de la même sensibilité que la Souris, et servant de passage entre les animaux sensibles et les Batraciens nettement réfractaires au venin d'Abeilles.

Ce sont jusqu'à présent les Batraciens les mieux pourvus en venin granuleux dorsal qui tiennent le record de la résistance au venin d'Abeilles, et cette résistance semble en rapport avec l'accoutumance qu'ils ont pour leur venin dorsal, qui est convulsivant comme celui des Abeilles, puisque chez les Grenouilles, où c'est le venin muqueux qui prédomine, la résistance se rapproche de celle des Vertébrés supérieurs les moins sensibles, comme la Souris.

Cette hypothèse demande toutefois vérification, et nous ne sommes pas encore en mesure de fixer d'une façon précise le mécanisme de l'immunité naturelle des Batraciens au venin d'Abeilles.

Mémoires

Spirochétose ictérigène en Cochinchine,

Par Ch. Ragiot et P. Delbove.

La spirochétose ictérigène semble n'avoir été reconnue et identifiée que récemment en Cochinchine. A notre connaissance, il n'en a été publié que trois cas : l'un mortel chez un Indien Musulman de race Aryenne ; deux absolument bénins chez des Annamites.

Les deux nouvelles observations que nous apportons aujourd'hui, et qui concernent l'une un cas d'une extrême gravité, l'autre un cas de moyenne intensité, nous paraissent établir la preuve que cette affection a désormais droit de cité en Cochinchine, et qu'elle peut s'y manifester sous des aspects très variés.

Observation I. — Le nommé Ng-v-D..., tireur de pousse-pousse, demeurant dans une région marécageuse de la ville de Cholon, est amené à l'hôpital indigène de Cochinchine le 27 octobre 1933 dans un état de prostration très marquée.

Le 20 octobre, après 3 ou 4 jours de malaises, de courbature et de céphalée, serait apparue brusquement une forte fièvre avec frissons, myalgies, rachialgie. Ces troubles tendent de jour en jour à s'accentuer et, empêchant tout travail, obligent le malade à entrer à l'hôpital.

Au moment de notre premier examen (27 octobre 1933), l'état de prostration et de stupeur sont extrêmes (il faut répéter à plusieurs reprises les questions pour obtenir une réponse).

Le malade est couché en chien de fusil, la nuque raide avec signe de Kernig net ; l'état typhoïde est très accusé (*si accusé que les paupières ne peuvent être closes, et que la lagophtalmie persistante sera la cause d'un ulcère de la cornée gauche malgré des mesures prophylactiques*).

La peau est de teinte jaune orange, les muqueuses sont le siège d'un ictère franc, en particulier les conjonctives bulbaires, qui, fortement injectées, sont de couleur jaune-brun. Il a été impossible de faire préciser la date d'apparition de l'ictère.

On note en outre sur le tégument une éruption maculo-érythémateuse à petits éléments gros comme une tête d'épingle, au nombre de 21, disséminés sur tout le corps : ces taches ne sont pas purpuriques (elles disparaissent à la pression pour réapparaître aussitôt après).

La sensibilité paraît intacte, peut-être même exagérée ; la pression des

masses musculaires, surtout des gastrocnémiens, est douloureuse au point de tirer le malade de son état de torpeur.

L'examen somatique révèle à ce moment un état congestif de tous les organes :

Aux poumons : râles de bronchite, sibilances, ronchus, sous-crépitants s'entendent dans toute l'étendue des deux aires pulmonaires.

Le cœur est assourdi (au point de nous inciter à administrer de la digitaline).

Le pouls est petit, rapide, à 116 (avec une température à 39°).

La langue est saburrale, l'abdomen souple, mais le côlon descendant est le siège d'une stase intestinale.

Le foie est augmenté de volume : de limite supérieure normale, mais débordant de deux travers de doigts le rebord costal.

La rate est percutable sur quatre travers de doigts.

Les urines rares, hautes en couleur, *mais non brunes*, contiennent des traces d'albumine, mais ni urobiline, ni pigments, ni sels biliaires.

Il s'agit vraisemblablement d'une hépato-néphrite aiguë avec réaction méningée, nous pensons alors à la possibilité d'une spirochétose ictérigène, hypothèse qui sera confirmée par les divers examens de laboratoire pratiqués le jour même de l'entrée du malade.

Une recherche des hématozoaires (systématique chez tous nos fébricitants), une hémoculture, un séro-diagnostic TAB, une réaction de WEIL-FÉLIX seront négatifs, mais l'inoculation du sang du malade à deux cobayes déterminera chez ceux-ci une maladie mortelle avec syndrome ictéro-hémorragique typique.

La ponction lombaire permet de retirer un liquide clair très hypertendu contenant :

1,6 leucocyte par millimètre cube ; albumine, 0 g. 15 ; glucose, 0 g. 70 ; chlorure, 6 g. 45 ; WASSERMANN négatif.

Le 29 octobre, au 9e jour de la maladie, la température tend à s'abaisser et le 30 au matin elle est devenue normale à 36°7.

L'état général s'est cependant aggravé.

Un délire calme apparaît accompagné de carphologie ; l'intelligence toutefois ne paraît pas être très affectée mais plutôt obscurcie par le tuphos très marqué.

Les bases pulmonaires sont encombrées de râles de congestion, les bruits du cœur sont sourds, le pouls est petit, filant, battant à 94 pulsations à la minute ; la tension artérielle au PACHON est :

Mx, 10 ; Mn, 7 ; I O, 1 1/2.

De nouvelles taches tégumentaires apparaissent, identiques à celles que nous avons décrites et dont le nombre total est alors de 194.

Le soir la température remonte à 38°2 : la recherche des hématozoaires, une hémoculture, un sérodiagnostic, une réaction de WEIL-FÉLIX, de nouveau pratiqués, se montreront encore négatifs ; seule l'inoculation du sang du malade aux cobayes pratiquée de nouveau provoquera encore chez ceux-ci le même syndrome ictéro-hémorragique mortel.

Du 31 octobre au 9 novembre la température se maintient aux environs de 37°, avec pouls plus ou moins correspondant ; la tension artérielle s'abaisse le 2 novembre.

Mx, 9 ; Mn, 6 ; I O, 1/2.

L'état général ne s'améliore point et ce tableau de « typhus hépatique » se prolongeant nous fait craindre une issue fatale.

Durant cette période, les taches cutanées tout en conservant les mêmes

caractères, augmentent en nombre par poussées successives, les unes apparaissant alors que d'autres s'effacent.

Leur nombre est de 477 le 31 octobre au lieu de 21 à l'entrée, il atteindra 890 le 2 novembre, pour redescendre aux environs de 400 vers le 8 novembre.

Leur topographie varie, subsistant sur le thorax et l'abdomen ou quelques-unes d'entre elles sont confluentes, ces taches apparaissent sur les membres supérieurs, la face, aux genoux et aux jambes, en même temps on note l'apparition de grands placards érythémateux et même purpuriques aux points de pression.

La céphalée et la myalgie persistent toujours, des arthalgies multiples (épaules, coudes, genoux) apparaissent, très pénibles pour le malade. L'ictère et l'injection conjonctivale sont aussi marqués qu'à l'entrée.

La constipation du début fait place le 4 novembre à une débacle intestinale : diarrhée profuse de selles brunâtres présentant l'aspect glairo-sanguinolentes le 8 novembre. Cette diarrhée ira en diminuant à partir du 9 novembre.

Les urines sont toujours faiblement albumineuses ; on y note le 6 novembre un excès d'urobiline, des traces de sels biliaires et des pigments biliaires en grande quantité. Des recherches de spirochètes pratiquées le 31 octobre et le 7 novembre se montrent négatives.

L'urée sanguine (M. Guillerm) est augmentée de façon considérable, elle atteint les taux de :

3 g. 10 le 31 octobre ; 3 g. 80 le 2 novembre ; 2 g. les 6 et 7 novembre.

Du 10 au 21 novembre, nouvelle poussée fébrile qui atteindra 41°1 dans la soirée du 15 novembre.

Cette reprise de la fièvre au 20e jour de la maladie (qui confirme cliniquement le diagnostic de spirochétose ictérigène) coïncide avec une amélioration nette de l'état général.

L'ictère reste aussi net, jaune-brun sur le tégument, jaune vif sur les conjonctives mais commence à pâlir à partir du 19 novembre, s'accompagnant alors de prurit, contrairement aux données classiques. Les symptômes diarrhéiques s'améliorent de jour en jour. Le malade répond mieux aux questions et recouvre à partir du 11 novembre un appétit qui ira s'accentuant malgré la fièvre.

La céphalée, les myalgies et la rachialgie diminuent lentement d'intensité, les râles de congestion des bases persistent plus nombreux à la base droite en arrière.

Les bruits du cœur restent sourds, la tension artérielle instable :

Le 12 novembre : Mx, 13 ; Mn, 8 ; I O, 1.

Le 20 novembre : Mx, 9 ; Mn, 6 ; I O, 1.

Le foie reste légèrement augmenté de volume, non douloureux à la palpation.

Les taches cutanées diminuent de façon progressive : au nombre de 215 le 10 novembre on n'en comptera plus que 72 le 15 novembre et 7 seulement le 21 novembre. Elles disparaîtront totalement le 24 novembre.

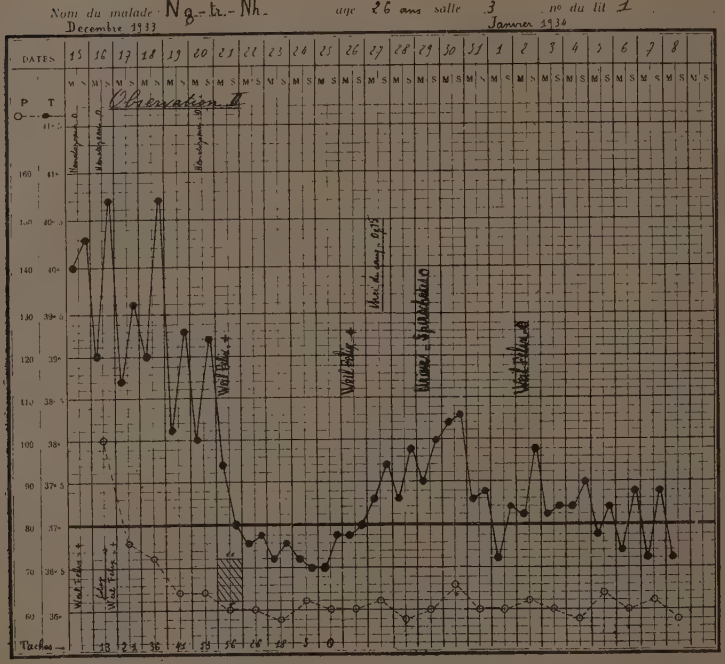
L'examen des urines pratiqué le 10 novembre et les jours suivants montre l'absence d'albumine, de sels et de pigments biliaires, mais la présence d'un excès d'urobiline qui ne disparaîtra que le 19 novembre. La présence de spirochètes ne pourra y être décelée malgré 5 examens quotidiens consécutifs.

L'urée sanguine s'abaisse à 0 g. 71 le 13 novembre (en période de diète lactée) pour se relever à 1 g. 50 le 21 novembre (une légère alimentation ayant été permise).

Diverses recherches d'hématozoaires pratiquées durant cette période se sont montrées négatives.

Du 22 novembre 1933 au 10 janvier 1934, l'histoire de la maladie est celle d'une convalescence extrêmement pénible.

La température se maintient souvent au-dessus de la normale, toutefois on ne peut affirmer d'autres rechutes malgré le caractère irrégulièrement ondulant du tracé thermique.


Nom du malade : N. g. - tr. - Nh.
âge 26 ans salle 3 n° du lit 1
Décembre 1933
Janvier 1934
DATES
Observation 1
Wal Bike +
Wal Bike +
Wal Bike +

sont également le siège de troubles sensitifs : hypoesthésie à la piqûre et à la pression surtout à gauche.

Troubles des réflexes : abolition des réflexes patellaires et achilléens.

Diminution des réflexes radio-bicipitaux et olécraniens.

Conservation des réflexes abdominaux et crémastériens.

Pas de troubles sphinctériens, pas d'atteinte psychique.

Le fonctionnement intestinal devient normal, les bases pulmonaires se libèrent, l'ictère fait place à un subictère qui persistera encore au moment de la sortie. Les bruits du cœur sont normaux, le pouls bien frappé, la tension artérielle (Pachon) se maintient aux environs de Mx, 14 ; Mn, 8 ; I O, 1 1/2.

Les urines claires, augmentent de quantité, l'examen chimique n'y décèle aucune anomalie. La recherche des spirochètes y est négative les 5 et 11 décembre, l'uroculture permet d'isoler à ces mêmes dates un bacille du côlon.

L'urée sanguine diminue progressivement :

1 g. 28 le 23 novembre ; 0 g. 48 le 29 novembre ; 0 g. 25 le 4 décembre ; 0 g. 18 le 16 décembre ; 0 g. 15 le 26 décembre ; 0 g. 23 le 5 janvier 1934.

Vers le 25 décembre apparaît une alopécie en clairières, d'une remarquable netteté ; ce fait a été signalé comme très fréquent par Pagniez dans la spirochétose ictérigène.

Un Wassermann sanguin pratiqué antérieurement s'était montré négatif.

Le malade est mis exeat le 10 janvier 1934 avec un état général excellent. Il subsiste néanmoins encore une certaine asthénie. Les troubles nerveux se sont amendés : un léger steppage persiste, les réflexes patellaires et achilléens sont ébauchés (à droite plus nets qu'à gauche) les réflexes des membres supérieurs sont normaux, la sensibilité cutanée des membres inférieurs reste diminuée et la pression des gastrocnémiens encore un peu douloureuse.

Observation II. — Ng-tr-Nh..., 26 ans, journalier, originaire du Tonkin, aurait travaillé pendant 3 mois dans la région très impaludée de Song Lagna en 1930 et depuis ce temps présenterait des accès fébriles (?) isolés ou groupés à intervalles variables. Depuis 2 ans, il habite près du marché central de Saïgon, et n'aurait pas quitté cette ville, dit-il.

Cette habitude de la fièvre, fait que ce malade ne peut préciser ni la date, ni le mode de début de son affection actuelle. Toutefois il affirme être atteint depuis 4 jours d'une courbature généralisée avec rachialgie, myalgies et céphalée violente s'accompagnant de vomissements et de fièvre. Ceci finit par l'inquiéter, c'est pourquoi le 15 décembre 1933 il entre à l'hôpital indigène de Cochinchine.

Il se plaint de malaises vagues, mais insiste surtout sur la céphalée, vive au point d'empêcher tout sommeil et sur une rachialgie nettement accusée.

Son faciès est très particulier : sur le teint brunâtre de paludéen chronique, les yeux apparaissent brillants et injectés, un peu jaunâtres, quant aux conjonctives bulbaires.

L'examen somatique montre l'intégrité des appareils circulatoire et respiratoire, le foie est normal, l'intestin semble encombré de matières. La rate est très volumineuse : son pôle inférieur descendant jusqu'à l'horizontale passant par l'ombilic. Sur les téguments on trouve quelques

taches de mêmes caractères que celles décrites dans l'observation précédente.

Les urines ne contiennent ni albumine, ni urobiline en excès.

La fièvre est élevée à 40°.

La recherche des hématozoaires se montre négative (il en sera de même jusqu'à la fin de la maladie).

La formule leucocytaire (Dr ROBIN) est alors la suivante :

Polynucléaires neutrophiles, 85 o/o; grands mononucléaires, 4; moyens monos, 5; lymphocytes, 5; éosinophiles, o; grands monos à noyau encoché, 1.

Une hémoculture, un séro-diagnostic TAB, une réaction de WEIL FELIX pratiqués le jour de l'entrée seront négatifs.

Le lendemain 16 décembre on compte 13 taches maculeuses de 1 à 2 mm. de diamètre. L'état général est le même. La température rectale est de 39° le matin; de 40°5 le soir. Une nouvelle hémoculture et un séro-diagnostic TAB seront encore négatifs, mais l'inoculation du sang du malade aux cobayes déterminera chez ceux-ci après quelques jours d'incubation un syndrome ictéro-hémorragique mortel typique.

Du 17 au 20 décembre la température reste élevée. Le 21 elle redescend à la normale, elle y restera jusqu'au 26. Les symptômes ne se modifient guère. Le 27 apparaissent quelques râles de congestion aux bases pulmonaires qui disparaîtront quelques jours après.

Les taches cutanées augmentent en nombre jusqu'au 21 décembre pour diminuer ensuite.

Elles disparaîtront complètement le 25 décembre.

Il est à noter que 4 de ces taches ont été relevées sur les paumes des mains; de plus le 22 décembre sont apparus, pour disparaître le lendemain, de grands placards non prurigineux, mais d'aspect urticarien au tronc et à la face.

La vaso-dilatation cutanée est très marquée : après frottement de l'ongle sur la peau, une raie rose se produit en 3 secondes, devient rouge vif en 15 s., pâlit en 1 m. et disparaît en 1 m 1/2.

Le 19 décembre la formule leucocytaire (Dr ROBIN) a peu varié.

Polynucléaires neutrophiles, 87; grands mononucléaires, 4; moyens mononucléaires, 5; lymphocytes, 2; éosinophiles, 1; grands monos noyau encoché, 1.

Les 21 et 26 décembre deux nouvelles réactions de WEIL FÉLIX seront positives aux taux suivants :

Souche Metz, 1/100 puis 1/100; souche Syrie, 1/300 puis 1/100; souche Kingsbury, o puis o.

Une nouvelle reprise thermique se fera du 27 décembre au 5 janvier 1934 sans concordance du pouls. Reprise qui correspond à une amélioration nette de l'état général. Le malade se lève, mange et ne se plaint que d'asthénie qui ira diminuant progressivement jusqu'au 8 janvier, jour de la sortie de l'hôpital.

Le subictère a disparu depuis le 31 décembre, seul persiste un dermographisme exagéré : à cette date la raie cutanée se produit en 10 s., devient rose pâle en 15 s., rouge vif en 30 s., commence à pâlir après 55 s. et disparaît complètement en 2 m. 1/2.

Deux nouvelles réactions de WEIL-FELIX pratiquées le 2 et 8 janvier 1934 seront négatives.

Le malade guéri, apte à reprendre son travail nous quitte le 8 janvier 1934.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, nous avons pratiqué, en partant du sang de ces deux malades, plusieurs inoculations aux cobayes : chaque animal recevant 2 cm³ 5 de sang du malade par voie sous-péritonéale.

Tous les cobayes ainsi inoculés ont présenté, après 7 à 10 jours d'incubation, un syndrome ictéro-hémorragique expérimentale absolument classique, et des passages en série de cobaye à cobaye ont été facilement réalisés.

Nous n'insisterons pas sur les signes très classiques de la maladie expérimentale chez le cobaye.

Nous ajouterons seulement qu'il nous a été possible à deux reprises, en sacrifiant l'animal durant la phase agonique de la maladie expérimentale, d'obtenir par ensemencement de la pulpe rénale en milieu de Fletcher (au sérum de Lapin) la culture du spirochète d'Inada et Ido.

Les deux observations que nous rapportons *in extenso* ci-dessous, nous montrent qu'il s'est agi de spirochétose ictérigène d'une extrême gravité dans le premier cas, d'une intensité moyenne dans le second.

Nous étions en présence, en effet, dans le premier cas, d'un syndrome de « typhus hépatique », d'hépato-néphrite infectieuse aiguë, avec atteinte méningée très grave, avec azotémie élevée (3 g. 80) ; dans le second cas, d'un syndrome d'hépatite léger avec méningisme. Dans les deux cas ce syndrome s'est accompagné d'une éruption érythémato-maculeuse évoluant par poussées successives ; le tracé thermique a été d'un classicisme absolu ; si nous n'avons pu voir la période préictérique nous avons eu au complet les stades suivants, de phase ictérique, de phase intermédiaire, de phase de recrudescence fébrile ou de rechute et de phase de guérison.

Il est intéressant de constater, sans que nous puissions l'interpréter, que le sérum d'un de nos malades agglutinait différentes souches de *Proteus* (X_{19}) cette agglutination ayant paru débuter en même temps que la maladie et s'étant terminée avant la convalescence ; mais agglutination d'un taux faible, *peut être s'agit-il là d'une simple agglutination de groupe?*

L'évolution et les symptômes de la maladie ne permettent guère de soupçonner d'autre affection que la spirochétose ictérigène ; l'inoculation du sang au cobaye a démontré nettement qu'il s'agissait de cette affection. La spirochéturie n'a pu être constatée. Il est vrai que, d'après M. Labbé, cette recherche est très aléatoire.

Trois cas de cette affection ont déjà été signalés en Cochinchine

l'un d'une bénignité absolue chez un Annamite (1), un mortel en cinq jours chez un Indien (1), le troisième sans aucune gravité chez un Annamite (2), ces trois cas ont été observés durant la période de fraîcheur relative en Cochinchine, entre octobre et février, comme les cas présents. Mais c'est, croyons-nous, la première fois que l'on peut apporter des observations de spirochétose ictérigène réalisant le syndrome classique au complet.

Il nous paraît probable que la spirochétose ictérigène est une affection assez fréquente en Cochinchine, mais il est certain que la difficulté d'interroger des malades qui ne s'observent aucunement, la nécessité d'examens de laboratoire répétés, laissent passer comme indiagnosticables les cas frustes ou atypiques, si fréquents dans la spirochétose ictérigène.

Hôpital indigène de Cochinchine (Cholon)
et Institut Pasteur de Saïgon.

Sur une épidémie mystérieuse observée, en 1932, parmi les Européens de Stanleyville (Congo belge) et en relation avec un bassin de natation,

Par J. Schwetz et Kadaner.

Au début de 1932 on créa à Stanleyville un bassin de natation, en élargissant le ravin de l'écoulement du trop-plein du réservoir de la distribution d'eau et en barrant, par une digue, l'écoulement de l'eau vers le Fleuve Congo. Outre le trop-plein de l'eau de la distribution, ce bassin était encore alimenté par un minuscule ruisseau, alimenté lui-même par deux sources. Nature du fond du bassin : schiste et argile. Nature des parois : argile à la surface et schiste plus bas.

Le renouvellement de l'eau du bassin se faisait très lentement. Et si l'on pouvait le vider en 24 et même 12 h., en ouvrant la vanne de vidange du barrage, il fallait de 6 à 7 jours pour le remplir, à cause du débit très faible du trop-plein d'eau de la captation.

(1) Lavau, Ragiot, Souchard, Farinaud et Liéou. Sur deux cas de fièvre ictéro-hémorragique observés en Cochinchine. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, t. XXIV, n° 6.

(2) Ragiot et Delbove. Nouveau cas de spirochétose ictéro-hémorragique bénigne. *Bull. de la Soc. Méd. Chirur. de l'Indochine*, n° 1, janvier-février 1933.

Le bassin fut achevé et commença à fonctionner en mars 1931.

Dans le courant du mois de mai, le médecin des Européens eut à traiter six personnes tombées malades les unes après les autres, du 2 au 16 mai, et atteintes d'une affection fébrile avec des symptômes généraux assez vagues et plus ou moins graves suivant les cas. *Cette maladie ne fut constatée que parmi les baigneurs : on pourrait même dire : parmi les baigneurs assidus.* Chez plusieurs autres Européens, non baigneurs, tombés malades en même temps, on trouva la malaria... Tandis que l'examen du sang des six malades en question ne révéla rien : ni plasmodium, ni spirochètes, ni rien d'autre.

Devant ce résultat négatif de l'examen du sang nous pensâmes à une affection typhique ou paratyphique. Comme la distribution d'eau venait d'être achevée et que nous analysions l'eau des diverses fontaines de cette distribution, nous décidâmes de procéder à une analyse systématique de l'eau du bassin de natation.

La première analyse de cette eau, faite le 13 mai 1932, donna le résultat suivant : 1.000 *coli* par litre ; 250.000 germes « ordinaires » par litre. Tandis que l'eau potable de la distribution ne contenait pas de *coli*.

Cette analyse ayant été faite après deux mois de fonctionnement du bassin, sans renouvellement de son eau, nous fîmes vider puis remplir à nouveau le bassin et réexaminâmes l'eau avant que l'on eût commencé à se baigner. Le résultat fut à peu près le même.

Une affection typhique ou paratyphique était donc, dans ces conditions, bien plausible, et nous crûmes un moment que nous étions sur la bonne piste. La réaction de Widal du premier malade et du plus gravement atteint fut trouvée faiblement positive pour le « para-C » et le typhus-Congo, le 7e jour de la maladie. Mais la réaction de Widal, faites chez les cinq autres malades, était négative.

Devant ce résultat peu concluant et même plutôt négatif, nous commencions à penser à une autre maladie non élucidée, les malades ayant été guéris entre temps.

Le bassin de natation fut vidé vers le 16 mai. En juin, il n'a fonctionné que pendant une quinzaine de jours, mais depuis le 28 juin on commença à s'y baigner régulièrement.

En août, éclata une nouvelle épidémie, plus ou moins analogue à la précédente, parmi les baigneurs assidus. Et, de même que la première fois, l'épidémie éclata environ deux mois après l'ouverture du bassin (mars-mai et juin-août).

Entre le 18 août et le 5 septembre *sept baigneurs* durent être hospitalisés les uns après les autres. Et le dernier des sept décéda subitement, après cinq jours de maladie, d'une crise cardiaque.

Le bassin de natation fut vidé et « fermé » le 6 septembre. Un huitième baigneur tomba malade beaucoup plus tard, le 23 octobre, et resta hospitalisé pendant tout un mois. Nous dirons tout de suite que ce dernier malade, habitant la rive opposée du Fleuve Congo, n'avait jamais fréquenté le bassin de natation en question. Mais il s'était baigné assez souvent dans un ruisseau.

Depuis la fermeture du bassin de natation jusqu'à présent (août 1933), soit pendant dix mois, il n'y eut plus aucun malade de ce genre.

Parmi des dizaines de baigneurs réguliers, quatorze furent atteints, mais à deux époques différentes. Parmi la dizaine ou quinzaine de baigneuses assidues, quatre furent atteintes relativement très légèrement. Nous ne sommes pas sûrs que, chez les femmes, il se soit agi d'une forme atténuée de la même maladie, ces femmes n'ayant pas été hospitalisées. Deux d'entre elles avaient été traitées par le médecin des Européens de Stanleyville, le Dr KADANER, et les deux autres, par un autre médecin, avec le diagnostic peu précis mais très prudent de « fièvre indéterminée », « fièvre ganglionnaire », etc.

SYMPTOMATOLOGIE

Quoique nous eussions vu et même suivi la plupart de ces malades, nous nous bornons à reproduire un extrait d'une note adressée par l'un de nous au Service médical de la Colonie par le médecin traitant :

« Après une période prodromique de quelques heures, marquée « par des malaises et une grande lassitude, la température monte « rapidement, souvent avec des frissons, et atteint en quelques « heures 39°5-40° ; asthénie et abattement très prononcés ; céphalée, « douleurs musculo-articulaires et rétro-oculaires plus ou moins « intenses ; dans 5 cas, dès le début, *sensibilité de la loge rétro-* « *cléidomastoïdienne* (adénite et péri-adénite des ganglions rétro- « cervicaux) *accompagnée généralement d'une sensibilité des gan-* « *glions axillaires ;* ce symptôme est à rechercher, car le malade « n'attire pas spontanément l'attention sur lui. Congestion pulmo- « naire par bouffées avec dyspnée plus ou moins accusée ; troubles « intestinaux très pénibles ; ballonnement douloureux, flatulences ; « sensibilité de la fosse iliaque droite avec gargouillements ; « insomnie totale. Pas d'augmentation notable du foie et de la « rate.

« Au 3e jour ou 4e jour, sédation momentanée nette de tous les « symptômes mais ne durant que quelques heures. Reprise de tous « les symptômes et fièvre de 39° et 40° pendant un couple de jours

« constituant l'acmé de la maladie. Puis rash polymorphe plus ou « moins prononcé ; rubéoliforme ou morbilliforme ou lenticulaire « ou en placards scarlatiniformes ; congestion et subictère prononcé « de la conjonctive et de la sclérotique. A ce moment on constate « quelques traces d'albumine dans les urines. *A partir de la « reprise, le pouls ne suit pas la température* (70 à 80 par « minute).

« Les premiers jours on observe quelques vomissements muco-« bilieux.

« L'amélioration survient à la fin du premier septénaire ou au « début du deuxième et la température descend en lysis.

« On n'observe pas de desquamation ; le prurit est exceptionnel.

« Toutefois, le tableau clinique n'est pas tout à fait identique « chez tous les malades, dans ce sens que chez les uns dominaient « tels symptômes, par exemple, céphalée, douleurs musculo-arti-« culaires ; chez d'autres, dyspnées ou troubles gastro-intesti-« naux, etc.

« Il y a eu quelques rechutes. La convalescence est générale-« ment traînante ».

A ces notes résumant l'aspect général et la marche générale de la maladie, et par conséquent les schématisant, nous ajouterons, ou ferons ressortir, quelques détails très importants :

1° Forte asthénie, céphalée et insomnie chez tous les malades ;

2° Discordance frappante entre le pouls et la température chez tous les malades : 70-80 pulsations avec une température de 39°-40° ;

3° La récurrence, c'est-à-dire la chute temporaire de la température et l'amélioration momentanée des symptômes cliniques était loin d'être constante et nette chez tous les malades : très nette chez les uns, à peine perceptible chez les autres et pratiquement absente (ou du moins non constatée) chez quelques-uns ;

4° Par contre, *rechute*, en pleine convalescence ou même à la fin de cette dernière, chez cinq malades sur quatorze (voir plus loin) ;

5° Longueur de la convalescence ;

6° Rash peu constant et très fugace, même dans les cas où il avait été constaté ;

7° *Ictère franc et très durable chez trois malades ;* subictère, chez trois autres et pas d'ictère du tout chez les huit restants ;

8° Troubles oculaires persistants depuis la fin de la maladie, chez trois malades, dont deux ictériques. Deux de ces malades furent examinés en janvier 1933, soit trois mois plus tard, par un médecin oculiste, le Dr Hisette, qui a constaté chez tous les deux une *iridocyclite* plus ou moins en voie de guérison.

En résumé :

1° Sur les 14 malades, trois présentèrent un ictère franc ; trois un teint sub-ictérique et huit n'eurent pas d'ictère du tout ;

2° Cinq malades eurent une rechute ;

3° Sur cinq rechutes il s'agissait de deux malades ictériques (le premier et le dernier) ;

4° Trois malades eurent des complications oculaires (irido-cyclite) dont deux ictériques ;

5° La durée de la maladie (sans la rechute) varia de 8 à 16 jours.

Nous n'avons pas énuméré les malades qui avaient eu un exanthème, ou un rash, ce dernier ayant toujours été fugace. Nous nous bornerons à dire que cet exanthème fut observé chez les malades les plus légers et qui n'avaient pas eu d'ictère.

En résumé, nous eûmes donc affaire à deux groupes de malades :

1° Ni ictère, ni rechute, ni complications oculaires et avec un rash (la plupart) ;

2° Ictère, rechute et complications oculaires, mais pas d'exanthème (un seul).

Mais entre ces deux groupes il y avait eu des malades éclectiques, rechute sans ictère ni complications oculaires (plusieurs) ; ictère sans rechute (un) ; complications oculaires sans rechute ni ictère (un).

DISCUSSION

Il va de soi que nous avons voulu faire le diagnostic individuel de la maladie en question dès l'apparition des premiers malades de la première série. Et dès que nous nous sommes aperçus qu'il s'agissait d'une vraie épidémie, nous avons essayé de faire le diagnostic collectif, pour ainsi dire, de tous les malades.

Comme la plupart des « Fièvres », chez les Européens du Congo, sont dues à la malaria, nous avons examiné le sang de tous ces malades, comme nous le faisons pour n'importe quel malade fébrile.

Comme nous l'avons déjà dit au début de cette note, la malaria ne fut trouvée chez aucun de ces malades, pas plus d'ailleurs qu'un autre parasite sanguicole (Spirochètes, etc.).

La première maladie à laquelle nous pensâmes dès le début de l'épidémie, après le résultat négatif de l'examen du sang, était la fièvre typhoïde (ou paratyphoïde). La constatation d'un grand nombre de *Coli* dans l'eau du bassin de natation semblait confirmer notre supposition. Les malades s'étant succédé avec une très grande rapidité, il ne restait entre temps qu'un seul moyen de diagnostic : la séro-réaction de WIDAL. Le WIDAL du premier

malade fut effectivement trouvé positif au 1/160e. Mais, comme nous l'avons dit plus haut, le Widal fut trouvé négatif chez les autres malades.

Entre temps les six malades de la première épidémie guérirent et il ne s'agissait en somme plus que de faire un diagnostic rétrospectif.

Le nombre de globules blancs et la formule leucocytaire ont, comme on le sait, une grande importance pour le diagnostic de la dengue. Or, n'ayant pas pensé à cette maladie dès le début, nous nous étions borné à quelques formules leucocytaires peu concluantes.

Nous commençions même à nous demander si vraiment le bassin de natation était la cause de notre épidémie et s'il ne s'agissait pas tout simplement d'une coïncidence. *Post hoc* ne veut pas toujours dire : *ergo propter hoc*. D'autant plus que tout rentra dans l'ordre : il n'y avait plus de malades bien que, après une courte interruption, les gens aient recommencé à se baigner, et cela sans la moindre conséquence fâcheuse.

Mais dès l'apparition des premiers cas de la deuxième épidémie notre attention avait déjà été particulièrement attirée, et nous fîmes tout notre possible pour essayer d'élucider le problème et pour poser un diagnostic. Mais vouloir ne veut pas toujours dire pouvoir. D'autant plus que, comme pendant la première épidémie, les quelques malades se succédèrent si subitement et si rapidement que nous étions pris au dépourvu.

Le diagnostic de la fièvre typhoïde ayant été éliminé lors de la première épidémie, et celui du typhus tropical n'ayant pu retenir l'attention, restaient trois maladies auxquelles il fallait penser.

1° La dengue, du moins une forme atypique du groupe dengue ;

2° La spirochétose ictéro-hémorragique ;

3° L'amarillose atténuée.

Dengue. — La première maladie à laquelle nous avons pensé, à tort ou à raison, était la *dengue*. Ce n'est qu'ensuite, après le résultat négatif de nos quelques investigations dirigées dans cette voie, que nous pensâmes aux deux autres maladies et tout spécialement à celle de Weil.

Si le « parasite » de la dengue est inconnu et le tableau clinique, plutôt vague, le tableau sanguin, du moins le tableau leucocytaire, quantitatif et qualitatif, est par contre très typique dans cette maladie, d'après tous les auteurs.

« L'étude du sang montre une *leucopénie* constante, qui augmente progressivement et devient très marquée au dernier jour de la maladie (3.000 à 1.000 globules blancs par millimètre cube). Le chiffre des globules rouges n'est pas influencé » (G. Blanc) (1).

« L'examen du sang peut être un élément de diagnostic précieux, car il révèle dans la dengue une leucopénie et une lymphocytose qu'on ne constate pas dans le typhus amaril » (Reboul) (2).

« Leucopenia is si constant as to be of diagnostic importance, varying from 4,860 to 1,200, the average being 3,800 per cubic millimetre. The leucocytes are normal in appearance, but there is an increase of the large mononuclears and eosinophiles, and a decrease in the polynuclear leucocytes » (Castellani) (3).

« Als diagnostisch wichtig muss danach für die ganze gruppe dengue und verwandte rasche leucopénie mit mindestens relativer lymphocytose und baldigem auftreten von monocyten in vermehrter Zahl angesprochem werden » (Victor Schilling) (4).

Mais, à part deux malades, chez lesquels nous constatâmes une forte lympho-monocytose, à la fin de la maladie (comme dans la dengue typique), nous n'avons trouvé chez tous les autres ni leucopénie, ni lympho-monocytose.

Si donc, cliniquement, la plupart de nos malades pouvaient être catalogués comme atteints de dengue, l'examen de leur sang, ne confirmait pas ce diagnostic éventuel. Loin de là.

Spirochétose ictéro-hémorragique (Maladie de WEIL). — Vers le milieu de la deuxième épidémie, au fur et à mesure que le diagnostic de dengue semblait de moins en moins probable, du moins chez *tous* les malades, le diagnostic de la maladie de WEIL commençait à sembler de plus en plus probable. Les arguments en faveur de ce diagnostic étaient (et sont) :

1° *L'origine hydrique* de l'épidémie, la maladie n'ayant été constatée que chez les baigneurs du bassin de natation ;

2° La récurrence plus ou moins marquée chez la plupart des malades et de vraies rechutes en pleine convalescence, chez cinq malades ;

3° Ictère chez trois malades et sub-ictère chez trois autres ;

4° Convalescence longue et pénible ;

5° Discordance entre le pouls et la température ;

6° Complications *oculaires* (iritis), chez trois malades.

Tous ces faits et constatations, de même que la symptomatologie générale de nos malades, cadrent parfaitement bien avec la maladie de WEIL.

Mais, la spirochétose ictéro-hémorragique, comme la triade de son nom l'indique, est caractérisée par trois phénomènes : la présence de spirochètes, l'ictère et les hémorragies.

Or, chez aucun de nos malades on n'a constaté la moindre hémorragie : ni nasale, ni stomacale, ni intestinale, ni pulmonaire, ni cutanée.

En fait d'ictère, ce ne sont que trois malades (les nos 1, 2 et 14),

sur quatorze, qui présentaient un ictère franc et typique. Chez trois autres il ne s'agissait que d'un teint ictérique, ou même sub-ictérique, que l'on observe si fréquemment chez les coloniaux dans diverses affections, la malaria y comprise (forme bilieuse). Enfin, chez les huit autres malades, chez la plupart donc, il n'y avait pas trace d'ictère.

En ce qui concerne enfin les spirochètes, ou les leptospires, nous n'en avons jamais trouvé ni dans le sang, ni dans les urines des malades, ni chez un certain nombre de cobayes inoculés avec du sang et avec de l'urine de plusieurs malades.

Nous devons toutefois dire que nos diverses recherches de spirochètes ne furent systématiques et répétées que chez les malades n° 13 et n° 14 (ictère et rechute).

D'autre part, il résulte des travaux récents, parmi lesquels nous nous bornerons à citer ici celui de Schuffner (10) :

1° Qu'on a observé des cas de maladie de Weil sans hémorragies ni même ictère ;

2° Que quelquefois on ne trouve de spirochètes ni dans le sang, ni dans les urines des malades, ni même chez les cobayes inoculés ;

3° Nous occupant de l'étude de la bartonellose et de la grahamellose (et de divers autres parasites sanguicoles murins) nous avons examiné le sang de plus de 1.000 rongeurs de Stanleyville. dont plus de 500 rats ? Plusieurs dizaines de rats, splénectomisés et non-splénectomisés, furent observés et examinés durant des mois, c'est-à-dire réexaminés des dizaines de fois. Ce n'est qu'à deux reprises que nous avons vu un seul *Spirillum minus* chez deux rats splénectomisés. Nous ne l'avons plus retrouvé malgré de longues recherches.

Jamais nous n'avons vu un seul spirochète dans des milliers de préparations de sang murin.

Seulement *Leptospira ictero-hæmorragiæ* ne se trouve pas dans le sang, mais dans l'urine et les organes (reins) des rats. Pour élucider cette question nous avons examiné les organes d'un assez grand nombre de rats avec un résultat plutôt négatif, comme cela résulte d'une note spéciale publiée ici-même et en même temps.

En résumé notre épidémie rappelle à plusieurs points de vue celle de l'île de Syra, exposée et discutée par Petzetakis (6 et 7) et par Lorando (8). Là, aussi, le tableau clinique était variable suivant les malades ; là, également, on discutait le diagnostic de dengue et de spirochétose. Mais là on finit par découvrir des leptospires chez les cobayes injectés...

Pour tâcher d'élucider le mystère, nous décidâmes, comme *ultime ratio*, d'avoir recours à la séro-réaction, au séro-diagnostic, de Martin-Pettit.

Le 1-10-32 nous envoyâmes au professeur PETTIT, de l'Institut Pasteur de Paris, le sérum de deux de nos malades :

1° S... (n° 7), 10 jours à la fin de la rechute (Pas d'ictère);

2° M... (n° 11), 1er jour de convalescence après la rechute (Pas d'ictère).

Etant resté longtemps sans réponse, nous nous décidâmes à avoir également recours au professeur SCHÜFFNER, d'Amsterdam, et lui envoyâmes le sérum de cinq de nos malades. Mais au moment de l'expédition nous reçumes la réponse télégraphique du professeur PETTIT et nous lui envoyâmes, en même temps qu'au professeur SCHÜFFNER, le sérum de ces mêmes cinq malades.

La réponse de M. PETTIT à notre premier envoi disait : « Deux sérospire négatifs. Envoyez sérum pour séro-amaril ».

Le deuxième envoi, fait par nous le 31-12-32, c'est-à-dire plusieurs mois après la guérison de tous nos malades, comprenait le sérum des cinq malades suivants :

1° S. (n° 7), c'est-à-dire le premier de deux malades précédents (le deuxième, M., n° 11, ayant quitté entre temps Stanleyville) ;

2° D... (n° 3). Ni ictère, ni rechute ;

3° G... (n° 2). Ictère et troubles oculaires ;

4° L... (n° 14). Ictère et rechute ;

5° F... (n° 1). Ictère, rechute et troubles oculaires.

Nous reçûmes simultanément l'aimable réponse télégraphique des deux savants spécialistes.

I. *Réponse de* SCHÜFFNER. « F... (n° 1) WEIL positif. L... (n° 14) très fort aussi ».

II. *Réponse de* PETTIT. « Séro-diagnostic spirochétose. D... (n° 3), L... (n° 14) positifs. F... (n° 1) partiellement positif. G... (n° 2) négatif ».

Donc, F... et L... (nos 1 et 14), les deux ictériques et avec rechute et dont un (n° 1) avec troubles oculaires, furent trouvés positifs aussi bien à Paris qu'à Amsterdam (c'est-à-dire avec diverses souches de spirochètes). Les trois autres, non mentionnés dans la réponse de SCHÜFFNER, furent donc trouvés négatifs à Amsterdam. Le télégramme de PETTIT signale nominativement G... (n° 2), troisième ictérique et avec des troubles oculaires, comme négatif. Par contre, D... (n° 3), malade relativement léger, sans ictère, ni rechute, fut trouvé positif à Paris.

En résumé, nous avons donc à faire à des malades dont le séro-diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique était positif et à d'autres qui se sont montrés négatifs à ce point de vue là.

Enfin, la réaction « séro-amaril » fut trouvée négative dans les Laboratoires du professeur PETTIT et du professeur SCHÜFFNER.

Que conclure de tout cela ?

Il résulte des séro-réactions faites dans les Laboratoires des professeurs Pettit et Schüffner que quelques-uns de nos malades étaient atteints de la maladie de Weil. Mais les autres ? Tous nos malades étaient-ils atteints de la même entité morbide ? Ou s'agissait-il de deux ou même de trois maladies différentes ? De leptospirose, chez les uns, et de dengue, chez les autres ? Ou s'agissait-il, enfin, chez quelques-uns du moins, d'une infection mixte ? Par exemple, de leptospirose et de fièvre typhoïde (chez les malades n° 1 et 14) ?

Il est évidemment plus logique d'admettre qu'il s'était agi de la même maladie chez tous les malades de la même épidémie, mais plus grave chez les uns et moins grave chez les autres. Ce qui expliquerait, peut-être, en partie du moins, la différence de la séro-réaction : positive surtout chez les plus gravement atteints (les ictériques).

Mais, d'autre part, le tableau clinique était notablement différent chez les divers malades et la seule chose qui les faisait tous réunir dans un seul et même groupe était le bassin de natation.

Aussi bien avant cette épidémie qu'après, on a constaté ici des cas d'une affection bénigne et fugace, caractérisée par un rash, un engorgement ganglionnaire et de la fièvre, affection qu'on pourrait étiqueter « fièvre rouge congolaise ».

La seule différence entre cette « fièvre congolaise » et les cas bénins de notre épidémie était uniquement la durée. Nous nous trouvons donc ainsi devant toute une gamme de transition.

En terminant cet exposé nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux professeurs Pettit et Schüffner et à Mlle Berthe Erber (chef du service des séro-diagnostics du Laboratoire du professeur Pettit) pour avoir bien voulu faire les séro-réactions demandées et nous donner des indications précises et précieuses.

(*Laboratoire de Parasitologie de Stanleyville*).

Bibliographie

1. G. Blanc. — « La dengue ». *Maroc Médical*, n° 124, 15 octobre 1932.
2. H. Reboul. — « Dengue ». *Traité de Path. exot.*, de Grall et Clarac. Paris, 1913.
3. Castellani and Chalmers. — *Manual of Tropical Medicine*. London, 1919.
4. Victor Schilling. — « Angewandte Blutlehre fur die Tropenkrankheiten » (*in Mense's Handbuch der Tropenkrankheiten*. Leipzig, 1924).
5. Schüffner. — « Die Weilsche Krankheit unter besonderer Berucksichtung abweichender Fälle ». *1er Congrès International de Microbiologie*. Paris, 1930.
6. Petzetakis. — « A propos d'une épidémie de spirochétose ictéro-

hémorragique à l'île de Syra ». *Bull. de la Soc. de Path. ex.*, mai 1932.
7. PETZETAKIS. — *A propos de la nature de l'épidémie de Syra*, *Id.*, déc. 1932.
8. LORANDO. — *Etude critique sur l'épidémie de l'île de Syra*, *Id.*, juin 1932.

Les modifications de l'équilibre protéique du sérum sanguin comme élément de diagnostic précoce de la lèpre.

Par G. LEFROU et P. BONNET.

Premier Mémoire.

Il n'est pas un médecin, s'étant occupé de la lèpre, qui ne sache la carence des divers examens bactériologiques pour déceler le bacille de HANSEN et confirmer ainsi le diagnostic, dès l'apparition des premières manifestations cliniques.

De nombreuses réactions sérologiques, sur lesquelles nous reviendrons, ont été proposées. Presque toujours positives dans les cas avancés, elles sont, le plus souvent, négatives au début de la maladie, justement au moment où la clinique demande le secours du laboratoire.

En présence de ces faits, après avoir étudié les modifications de l'équilibre protéique du sérum des lépreux, et constaté combien ces modifications étaient précoces et constantes, nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible d'utiliser cet examen chimique comme élément de diagnostic de la lèpre.

Nos conclusions étaient les suivantes :

a) L'équilibre protéique du sérum chez les lépreux cutanés et nerveux non traités, indemnes de toute affection intercurrente, est constamment modifié ;

b) Cette modification est précoce, elle a été constatée dès l'apparition des symptômes objectifs ;

c) L'albumine totale est tantôt normale, tantôt augmentée ; mais, fait caractéristique, les globulines sont toujours augmentées alors que la sérine peut être ou normale ou diminuée ;

d) Comme conséquence de l'hyperglobulinémie, le quotient albumi-

(1) G. LEFROU et P. BONNET, ce *Bulletin*, t. XXVII, 1934, p. 33.

neux $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est inversé et sa valeur est d'autant plus inférieure à l'unité que l'augmentation des globulines est forte, la variation de la sérine étant moins accusée.

Les modifications pathologiques de l'équilibre protéique en dehors de la lèpre

Les modifications de l'équilibre protéique n'étant pas spéciales à la lèpre, la question se posait tout d'abord de bien connaître les maladies susceptibles de donner des altérations identiques et d'être fixé aussi sur l'ordre de grandeur de ces variations (1).

Comme aucune étude d'ensemble n'a été encore faite, nous croyons absolument indispensable de la réaliser, afin de permettre aux léprologues d'apprécier les bases du diagnostic différentiel.

Depuis quelques années, l'étude de l'équilibre protéique a été assez poussée et il est possible de dégager les faits fondamentaux suivants :

1° *L'équilibre protéique est, en général, modifié dans tous les états aigus fébriles et l'inversion du quotient albumineux s'y rencontre fréquemment.* — C'est à Achard, Grigaut, Codounis (1) que nous devons cette principale donnée.

A titre d'exemple, voici quelques chiffres :

Dans deux cas de pneumonie : Protéines : 63,67 et 64,54 ; sérine : 29,10 et 30,98 ; globuline : 34,47 et 33,56 ; quotient albumineux : 0,84 et 0,92.

Dans cinq cas de fièvre typhoïde, les variations extrêmes étaient : Protéines : 87,42 à 71,47 ; sérine : 34,12 à 46,86 ; globuline : 53,30 à 24,68 ; quotient albumineux : 0,64 à 1,90.

Par ailleurs, à propos d'une autre communication, Achard, Baréty, Codounis (2) précisent qu'une simple amygdalite, une angine, une érysipèle altèrent grandement l'équilibre protéique.

Dans le paludisme, les résultats sont variables, Tareev et Gontæwa (3) trouvent que le rapport albumine-globuline est abaissé dans la plupart des cas de paludisme aigu naturel, proportionnellement à la gravité des signes cliniques. Dans le paludisme expérimental, l'abaissement augmente avec le nombre des accès et il y a retour à la normale après la disparition de la fièvre. Dumolard, Aubry, Sauvrey, Thiodet et Rebère (4) signalent que les indigènes algériens gravement impaludés, cachectiques, hépato-splénomégaliques, ont une diminution souvent énorme des albumines totales

(1) Nous laisserons ainsi de côté les affections qui se traduisent spécialement par une augmentation du coefficient albumineux, tels que les états d'hyperthyroïdie, la maladie de Basedow, le diabète.

pouvant tomber à 10 g. avec inversion du rapport sérine à globuline de 0,68 à 0,18.

BORDES et NGUYEN-VAN-LIENG (5) ont aussi étudié l'équilibre protéique chez 21 Annamites paludéens chroniques ayant eu depuis longtemps des accès de fièvre et porteurs de grosse rate. Les variations respectives de chaque élément ont été : Protéines : 40 à 95 ; sérine : 20 à 66,6 ; globuline : 10 à 69,5 ; quotient albumineux : 0,32 à 3,33. Dans l'ensemble, le quotient albumineux a été inversé dans 55 o/o des cas.

BOURDELLÈS et VELLUZ (6), voulant élucider le mécanisme de la malaria-floculation de HENRY, ont dosé aussi les protéines *chez 9 paludéens chroniques non cachectiques* avec splénomégalie et 3 porteurs d'hématozoaires avec accès fébriles. *Les résultats donnent des chiffres normaux.* Protéines : 74 à 92,2 ; sérine : 46 à 57,3 ; globuline : 24,4 à 39,5 ; quotient albumineux : 1,3 à 2.

Se rapportant à cette question des maladies fébriles, il n'est pas sans intérêt de signaler qu'au cours de l'hyperthermie expérimentale (température atteignant 43°, 44°, 45°) BINET (7) a constaté au contraire une forte élévation de la sérine avec diminution de la globuline.

2° *En dehors des états infectieux aigus fébriles, l'équilibre protéique peut être altéré dans certains cas pathologiques, mais l'hyperglobulinémie et l'inversion du quotient albumineux n'ont été rencontrés avec une certaine fréquence que dans les maladies suivantes.*

a) ŒDÈME. — Suivant les travaux de GOVAERTS (8), conséquence de ceux de STARLING, une certaine catégorie d'œdème serait due à un abaissement de la tension osmotique du sérum, en rapport avec leur teneur quantitative et qualitative en protéines.

Chez les brightiques œdémateux purs, on observe régulièrement *une diminution des protéines totales avec inversion du quotient albumineux.* GOVÆRTS a trouvé une moyenne de 43,7 pour l'albumine totale et 0,67 pour le quotient albumineux.

CHABANIER, LEBERT, LOBO-ONELL et LUMIÈRE (9), chez 15 œdémateux purs en plein œdème, ont trouvé une moyenne de 55,01 pour l'albumine totale et une moyenne de 0,67 pour le coefficient albumineux avec des chiffres variant de 0,22 à 1,09. Chez les sujets présentant de la stase circulatoire (asystoliques) avec œdèmes généralisés, l'équilibre protéique est beaucoup moins modifié et peut même être normal, l'œdème est dû alors à une exagération de la tension hydrostatique.

Les travaux d'ACHARD (1) fournissent les exemples suivants :

Quatre cas de néphrite avec œdème : Protéines : 43,89 à 82,56 ;

sérine : 20,8 à 37,46 ; globuline : 23 à 45,10 ; quotient albumineux : 0,90 à 0,83.

Deux cas d'asystolie : Protéines : 79,51 et 61,98 ; sérine : 20,37 et 30,32 ; globuline : 59,14 et 31,66 ; quotient albumineux : 0,34 et 0,95.

Une affection œdémateuse chronique des reins, la néphrose lipoïdique, est caractérisée par l'hyperlipémie, l'hypercholestérinémie, l'hypoprotéinémie avec inversion du quotient albumineux.

Achard donne deux cas : Protéines : 49,86 et 41,69 ; sérine : 24,36 et 11,44 ; globuline : 25,50 et 30,25 ; quotient albumineux : 0,95 et 0,37.

Ramond (10) cite un cas avec : Protéines : 34,42 ; sérine : 20,77 ; quotient albumineux : 0,65.

Dans les œdèmes du béribéri, Gilberto Villela (11) a trouvé aussi, dans certains cas, une inversion du quotient albumineux descendant jusqu'à 0,7.

b) Cachexie. — Relevant vraisemblablement de la même pathogénie, il faut noter les modifications de l'équilibre protéique, diminution des protéines, inversion du coefficient albumineux, survenant à la période terminale de cachexie et d'inanition de nombreuses maladies telles que le paludisme, le cancer, la tuberculose.

c) Tuberculose pulmonaire. — En France, Achard d'une part, Courmont d'autre part et leurs collaborateurs se sont attachés au problème de l'équilibre protéique dans la tuberculose pulmonaire.

Suivant les stades de l'infection, Achard (12) a trouvé : Protéines : 53,74 à 85,11 ; sérine : 20,1 à 50,3 ; globuline : 26,12 à 47,2 ; quotient albumineux : 0,49 à 1,88.

Courmont (13), chez neuf tuberculeux à différents stades d'évolution, a trouvé comme variations extrêmes : Protéines : 74 à 107 ; sérine : 27,8 à 56,9 ; globuline : 41 à 59 ; quotient albumineux : 0,78 à 1,10.

Comme conclusion, la tuberculose pulmonaire présente habituellement une augmentation des protéines totales avec une hyperglobulinémie entraînant l'inversion du quotient albumineux.

Fait particulièrement important, la tuberculose non pulmonaire ne modifie pas l'équilibre protéique.

Dans sept cas de méningite tuberculeuse cliniquement primitive, Achard (14) a trouvé le quotient albumineux de 1,13 à 2,60. Au contraire, chez les tuberculeux pulmonaires atteints de localisation nerveuse, l'équilibre est modifié.

En passant, relativement aux affections nerveuses, remarquons

que, suivant ACHARD (15), les tumeurs cérébrales ne modifient pas non plus l'équilibre protéique.

La tuberculose rénale suit la même règle que la tuberculose méningée; suivant ACHARD (16) « elle ne trouble l'équilibre protéique que s'il existe une tuberculose pulmonaire associée à un état cachectique ou des hématuries répétées ».

d) CANCER. — D'après la revue d'ensemble donnée par ROUSSY (17), les modifications chimiques décelées dans le sérum de cancéreux s'observent surtout à la période terminale de la maladie.

On note tantôt une hypo-albuminose, tantôt une hyperalbuminose. Dans le chiffre d'albumine totale, on remarque souvent des modifications du rapport entre les deux types d'albumine, avec prédominance des globulines sur les sérines. Cette augmentation des globulines s'expliquerait par la désintégration des tumeurs riches en protéines; elle correspond à la prédominance des globulines dans l'intérieur même du néoplasme.

GOMES DA COSTA (18), étudiant la valeur de la réaction de BOTELHO-ITCHIKAWA dans le diagnostic du cancer, a dosé les protéines dans 134 cas de cancer.

Il conclut que le pourcentage des protéines du sérum était augmenté dans 88 o/o des cas et diminué dans 12 o/o; le pourcentage en globuline était augmenté dans 66,4 o/o et celui de la sérine dans 14,2 o/o. Dans 21,6 o/o, le pourcentage en albumine et globuline était simultanément augmenté, et dans un cas diminué. *Le quotient albumineux était diminué dans 78 o/o des cas, normal dans 5,9 o/o, augmenté dans 7,5 o/o.*

Pour donner un ordre de grandeur des modifications de l'équilibre protéique dans le cancer, nous citerons encore ACHARD (1).

Pour quatre cas de cancer de l'intestin, les valeurs étaient : Protéines : 53,3 à 65,06; sérine : 13,19 à 31,70; globuline : 40,2 à 33,36; quotient albumineux : 0,33 à 0,96.

Dans un cas de cancer gastrique, le quotient albumineux était normal : 1,25, avec protéines : 51,20; sérine : 28,55; globuline : 22,65.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE. — Le rôle du foie dans l'équilibre protéique sanguin a été très discuté; pour certains auteurs, le foie serait une source importante de globuline; pour d'autres, il assure surtout la formation de l'albumine sérique.

D'après FILLINSKI (1925), la proportion des globulines s'élèverait dans les lésions graves du foie.

A ceci ROUSSY fait remarquer que l'hyperglobulinémie n'est pas

plus fréquente dans les cancers hépatiques que dans les autres cancers.

Abrami et Wallich (1929) signalent dans les troubles sérieux du foie, *la diminution des protéines totales avec inversion du rapport protéique.*

Mea (19) a voulu considérer les modifications du quotient albumineux comme un test d'insuffisance hépatique, l'hyposérinémie et l'hyperglobulinémie étant d'autant plus accentuées que le trouble hépatique l'est lui-même davantage.

Achard pour deux cas de cirrhose avec ascite donne les chiffres : Protéines : 68,52 à 78,41 ; sérine : 22,59 à 25,11 ; globuline : 45,93 à 53,30; quotient albumineux : 0,47 à 0,47.

Mais il est important de remarquer que la pathogénie déjà indiquée pour les œdèmes suffit à elle seule à expliquer le bouleversement des protéines.

Noël Fiessinger et Gothié (20), après de nouvelles expériences critiques des travaux parus sur la question, concluent que ni l'hépatectomie, ni les fistules d'Eck ne permettent d'une façon certaine de fixer le rôle du foie dans l'équilibre des protéques sériques.

f) Maladies de la peau. — Ceretti (21) s'est attaché spécialement à l'étude de l'équilibre protéique dans les affections cutanées, les dosages étant faits par la méthode azotométrique.

Dans trois cas de *lupus*, un de *sclérodermie*, deux de *psoriasis*, un de *lichen plan*, un d'*érythème polymorphe*, deux d'érythème post-arsénobenzoliques, *l'équilibre protéique n'était pas modifié.*

Dans quatre cas de pellagre, les protéines totales étaient diminuées du fait de la diminution de la sérine, les globulines étaient normales, le coefficient albumineux était légèrement diminué dans trois cas et dans un cas, il était 1,06 avec : Protéines : 50,40 ; sérine, 26,01 ; globuline : 24,3.

Dans cinq cas *d'eczéma* avec exsudation importante, et un cas d'érythrodermie post-eczémateuse, *les protéines totales étaient aussi diminuées*, la diminution portant sur la sérine, les globulines étaient normales, le coefficient était légèrement diminué (1,30 ; 1,25 ; 1,51 ; 1,25 ; 1,19).

Dans un cas, il était de 0,97 avec : Protéines : 49,32 ; sérine : 24,39 ; globuline : 24,93.

Dans un cas d'urticaire, le coefficient était de 1,08 avec : Protéines : 78,04 ; sérine : 40,65 ; globuline : 37,39.

Ce sont les dermatoses bulleuses du genre pemphigus qui ont donné les modifications les plus caractéristiques de l'équilibre protéique.

L'auteur a examiné trois cas de pemphigus foliacés, un de pem-

phigus vulgaire, deux de pemphigus végétant, deux de pemphigus récidivant ou dermatite de DÜHRING. *Le coefficient albumineux était inversé* dans cinq cas (0,82 ; 0,98 ; 0,79 ; 0,78 ; 0,52) ; dans trois cas, il était : 1,02 ; 1,30 ; 1,25. *L'inversion dépendait de la diminution de la sérine entraînant par conséquent une diminution des protéines totales*, la globuline n'étant un peu augmentée que dans un seul cas (41,19). Le coefficient le plus bas a été trouvé dans une dermatite de DÜHRING : Protéines : 44,35 ; sérine : 15,17 ; globuline : 29,28.

Il faut d'ailleurs signaler que SABRAZÈS et TORLAIS (22) dans leur étude sur le pemphigus avaient déjà noté une diminution de protéines totales.

g) SYPHILIS. — Les modifications de l'équilibre protéique dans cette maladie sont très variables.

DOURIS (23) cite les chiffres suivants, d'après RONCHÈSE, pour 5 sérums syphilitiques : Protéines : 80 ; 79 ; 82 ; 86 ; 88. Sérine : 45 ; 51,5 ; 44,5 ; 32,5 ; 35. Globuline : 35 ; 27,5 ; 37,5 ; 53,5 ; 53. Quotient albumineux : 1,28 ; 1,87 ; 1,45 ; 0,60 ; 0,65.

SÉZARY et MARTINET (24) dans 8 cas de syphilis secondaire notent un abaissement très marqué du coefficient albumineux allant toujours en dessous de l'unité, abaissement dû surtout à la diminution de la sérine et, pour une faible part, à l'augmentation des globulines.

GATÉ, GARDÈRE et BADINAND (25) ont repris la question en examinant 31 syphilitiques : 3 syphilis primaires présérologiques, 6 syphilis primaires avec sérologie positive non traitées, 13 syphilis secondaires avec accidents cliniques non traitées, 3 syphilis secondaires récentes sans accidents et antérieurement traitées, 6 syphilis anciennes sans accidents. Les dosages étaient faits par la méthode azotométrique.

Comparant pour chaque catégorie, les résultats trouvés aux valeurs absolues données comme celles de l'homme normal, les auteurs s'étendent sur les modifications rencontrées ; les divers éléments étant ou augmentés, ou diminués, ou normaux.

Pour fixer sur l'ordre de grandeur ils écrivent : « le taux des protéines le plus bas (65,6) a été trouvé dans une syphilis secondaire non traitée le taux le plus élevé (96) dans une syphilis primaire présérologique avant tout traitement. Le taux le plus faible de sérine (38,9) a été relevé dans une syphilis secondaire non traitée, le plus fort (88,6) dans une syphilis primaire avec sérologie négative avant le traitement. La teneur la plus basse en globuline (17,8) est notée dans une syphilis primaire présérologique avant tout traitement, la plus forte (39,3) dans une syphilis secondaire non traitée. *Le coefficient le plus faible* (*1,37*) est relevé dans une syphilis secondaire évolutive non traitée, le plus élevé (3,3) dans une syphilis primaire présérologique avant traitement ».

En réalité, si l'on rapproche les chiffres trouvés, non pas des valeurs fictives qui représentent les moyennes, mais des variations physiologiques, on est obligé de constater que les résultats obtenus ne dépassent pas les écarts physiologiques et que, par suite, les conclusions devraient être que, dans les 31 cas de syphilis étudiés, l'équilibre protéique n'a pas été sensiblement modifié.

Cerutti (21) s'est aussi attaché à la question en étudiant 13 cas de syphilis : 4 primaires, 9 secondaires. Le coefficient albumineux a été normal dans 11 cas et légèrement augmenté (2,40 et 2,52) dans deux cas de syphilis secondaire. Les divers éléments, globuline et sérine, ne sont pas notablement modifiés.

A cause de son importance protéique, comme nous le verrons plus tard, nous avons tenu à rechercher l'équilibre protéique chez les syphilitiques placés dans le même milieu que celui des lépreux faisant l'objet de notre expérimentation.

Nous nous sommes adressés à des malades de l'Institut Prophylactique, venant en consultation pour des douleurs plus ou moins localisées dans les membres, accompagnées ou non de céphalée. La syphilis était révélée par un Vernes-péréthynol élevé, qui, chez les hommes, était expliqué par l'interrogatoire, tous avouant un chancre survenu, il y a plus ou moins longtemps, et disparu sans aucun traitement. Il s'agit donc de syphilis latente. 50 examens ont été pratiqués suivant la technique déjà indiquée. En rapprochant les résultats de ceux trouvés pour les sujets normaux, les constatations suivantes sont faites :

Les protéines totales sont ou normales ou augmentées ayant varié de 70 à 117. Les globulines ne sont nettement diminuées que dans un seul cas (14,2), dans quatre cas, elles avoisinent la normale et dans les 45 cas restants elles sont augmentées. Le chiffre le plus bas a été (14,2), le chiffre le plus haut (80,4). La sérine n'est augmentée aussi que dans deux cas, dans tous les autres, elle est ou normale ou franchement diminuée, le minimum a été 15, le maximum a été 80,6. *Le coefficient albumineux (sérine/globuline), beaucoup plus caractéristique des modifications de l'équilibre protéique, est normal dans 13 cas, nettement augmenté dans quatre cas et inversé dans 33 cas.* La valeur la plus forte a été 3,92, la plus faible 0,32.

En somme, la syphilis de nos malades se traduirait en général par de l'hyperglobulinémie avec inversion du coefficient albumineux. Il resterait maintenant à expliquer la variabilité des résultats, et de nouvelles recherches sont nécessaires pour élucider la détermination d'un phénomène qui peut avoir une portée considérable.

En tout cas, il est important de savoir maintenant que la syphilis latente suffit à elle seule à modifier l'équilibre protéique et, par

conséquent, il faut tenir compte de ce facteur dans l'étude concernant les autres affections. Ce seul fait peut expliquer, dans certains cas, la divergence des résultats obtenus par les autres auteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD, GRIGAUT, CODOUNIS. — Les variations pathologiques de la pression osmotique des protéines et de la composition des protéines du sérum sanguin *Bull. Soc. Chim. Biol.*, avril 1930.
2. ACHARD, BARIETY, CODOUNIS. — Equilibre protéique du sérum sanguin dans la méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 9 mai 1930.
3. TAREEV et GONTAEWA. — Equilibre protéique dans le paludisme. *Arch. Sch. Trop.*, analyse dans *Bull. Inst. Past.*, 31 juillet 1933.
4. DUMOLARD, AUBRY, SAUVREY, THIODET et REBÈRE. — Considérations sur la pathologie générale du paludisme, *11e Congrès International du paludisme*, Alger, mai 1930.
5. BORDÈS et NGUYEN-LIENG. — Note sur les albumines et la cholestérine du sérum sanguin chez les paludéens de race annamite. *Bull. Soc. Path. exot.*, 14 oct. 1931.
6. LE BOURDELLÈS et VELLUZ. — Malaria floculation de HENRY et protéines du sérum palustre. *C. R. Soc. Biol.*, 23 oct. 1931.
7. BINET. — Réactions physiologiques à l'hyperthermie expérimentale. Rapport au *Congrès Thérapeutique*, oct. 1933. Analysé *Presse Méd.*, 9 déc. 1933.
8. GOVAERTS. — Influence de la teneur du sérum en albumine et globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 28 mai 1927. Analysé *Presse Médicale*, 21 septembre 1927, dans l'article le rôle de la pression osmotique des protéines sanguines dans la formation des œdèmes.
9. CHABANIER, LEBERT, OBO-ONELL. — Essai sur la pathogénie du brightisme œdémateux. *Presse Méd.*, 24 sept. 1927.
10. RAMOND. — Néphrose lipoïdique. Clinique. *Presse Méd.*, 22 août 1931.
11. GILBERTO VILLELA. — Protéines du plasma dans le béribéri. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, n° 27.
12. ACHARD, BARIETY, CODOUNIS. — L'équilibre protéique dans la tuberculose pulmonaire. *Presse Méd.*, 20 nov. 1929.
13. COURMONT, GARDÈRE, BADINAND. — Modifications de l'équilibre protéique chez les hommes et les animaux tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 4 avril 1930.
14. ACHARD, BARIETY. CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum sanguin dans la méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 9 mai et 23 mai 1930.
15. ACHARD, BARIETY. CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum sanguin dans les tumeurs cérébrales. *C. R. Soc. Biol.*, 14 nov. 1930.
16. ACHARD, BARIETY, CODOUNIS. — L'équilibre protéique du sérum sanguin dans la tuberculose rénale. *C. R. Soc. Biol.*, 16 mai 1930.

17. Roussy. — Etude chimique du sérum chez les cancéreux. *Nouveau Traité de Médecine*. Fascicule V, *Le Cancer*. Paris, 1929.
18. Gomes de Costa. — Sur la valeur de la réaction de Botelho-Itchikawa pour le diagnostic précoce du cancer. *C. R. Soc. Biol.*, 16 oct. 1931.
19. Mea. — Le rapport albumine-globuline du sang considéré comme indice de l'état fonctionnel. *Il Morgagni*, 18 décembre 1932. Analysé *Presse Méd.*, 26 août 1933.
20. Noel Fiessinger et Mlle Gothie. — L'évolution de l'équilibre albumine-globuline du sérum après l'hépatectomie totale et la pustule d'Eck chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 24 mars 1933.
21. Cerutti. — Le frazioni proteiche del siero nelle maladie cutanée e nella sifilide. *Giorn. Ital. di Derm. e Sifil.*, avril 1932.
22. Sabrazès et Torlais. — Le Pemphigus. Paris, 1929.
23. Douris. — Guide pratique pour l'analyse du sang. Paris, 1925.
24. Sézary et Martinet. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 30 mai 1930.
25. Gaté, Gardère et Badinand. — Recherche sur l'équilibre protéique du sérum dans la syphilis acquise. *C. R. Soc. Biol.*, 14 nov. 1930.

(*Institut Prophylactique et Laboratoire de Bactérioiogie et de Chimie de Pointe-à-Pitre*).

Essais d'adaptation du bacille de Hansen à l'organisme du rat blanc,

Par P. Lépine, J. Markianos et Mlle F. Bilfinger.

Depuis que Stéfansky a décrit chez les rats une variété de lèpre présentant de grandes analogies avec la maladie humaine, et causée par un germe ayant les mêmes caractéristiques morphologiques que le bacille de Hansen, nombreux sont les auteurs qui ont essayé, par divers procédés, d'adapter à l'organisme du rat le bacille de la lèpre humaine. Cependant, jusqu'ici, quelle que soit l'évidente ressemblance et peut-être même la parenté des deux maladies, ces tentatives n'ont abouti, dans l'ensemble, qu'à des résultats douteux ou à de complets échecs. La plupart des observateurs ont constaté que les bacilles humains injectés au rat persistaient longtemps dans les tissus où ils étaient déposés. Mais cette inoculation n'entraîne pas, en général, la formation de lésions spécifiques, ni même l'apparition d'éléments permettant d'affirmer qu'il y ait eu la moindre multiplication des bacilles ainsi introduits.

Plus récemment, toutefois, Cantacuzène et S. Longhin (1), au

(1) J. Cantacuzène et S. Longhin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. CIX, p. 1003.

cours d'expériences sur les formes ultra-visibles des bacilles acido-résistants, ont inoculé à des rats blancs, préparés par la méthode de VAN DEINSE, un filtrat sur bougie L3 de léprome humain : alors que les rats examinés 24 h. et 2 semaines après cette inoculation ne présentaient aucune forme visible, deux rats sacrifiés après 2 mois présentaient dans l'épiploon d'assez nombreux bacilles acido-résistants ayant l'aspect et les dimensions des bacilles lépreux.

Cette expérience, qui apportait à ses auteurs la preuve de l'existence d'un ultravirus chez le bacille de la lèpre humaine, nous montre aussi que le bacille de HANSEN est susceptible, sous certaines conditions au moins, de poursuivre son développement normal dans l'organisme du rat blanc, sinon d'y proliférer indéfiniment.

Aussi y avons-nous vu un encouragement à tenter quelques expériences d'adaptation du bacille de HANSEN à la race murine, expériences qui ont été poursuivies pendant 14 mois, et dont nous désirons rapporter sommairement les résultats.

Le matériel infectieux a consisté en lépromes excisés stérilement sur des malades appartenant au service hospitalier de l'un de nous, atteints de lèpre tubéreuse à différents stades évolutifs. Il est à signaler, à ce propos, que tous les lépromes ne nous ont pas donné des résultats comparables. La tendance naturelle de l'opérateur qui se dispose à exciser un léprome est de choisir, sur un malade à un stade avancé de la maladie, un tubercule bien développé, formant une tumeur nettement isolée des tissus circonvoisins. En règle générale, de tels lépromes ne nous ont permis d'obtenir que des résultats nettement inférieurs à ceux que nous avons eus en prélevant chez un malade, en poussée évolutive, une de ces zones infiltrées, au derme induré, où le tubercule commence à s'individualiser ; tout semble se passer comme si, dans le léprome ancien et complètement développé, le bacille avait épuisé une partie de sa virulence, alors que, dans le léprome néoformé, ou en train de se constituer, dont les tissus n'offrent au bacille qu'une faible résistance, celui-ci présentait son maximum de vitalité.

Les animaux inoculés ont été des rats blancs, d'une lignée d'origine parisienne, provenant de l'élévage de l'Institut Pasteur d'Athènes, lequel s'est toujours montré indemne d'infection due au bacille de STÉFANSKY (1).

L'inoculation du matériel virulent a, dans tous les cas, été pratiquée par injection intrapéritonéale de 1 cm^3 environ du broyat de léprome prélevé aseptiquement, contenant de 40 à 60 bacilles de HANSEN par champ microscopique.

Si une telle inoculation est pratiquée sur un animal neuf, sans aucun autre artifice, ni traitement ultérieur, on constate qu'après

(1) Il peut être intéressant de noter que l'un de nous ayant examiné depuis 2 ans un nombre considérable de rats sauvages d'Athènes et du Pirée, au cours d'autres recherches, n'a rencontré jusqu'ici aucun animal présentant des lésions macroscopiques de lèpre murine.

une phase aiguë de 8 à 10 jours, l'épiploon arrive à résorber entièrement la masse injectée ; au bout de 15 jours on ne retrouve plus aucune trace macroscopique de l'inoculation. Cependant, les ganglions épiploïques peuvent renfermer, jusque vers la 6e ou la 7e semaine, de très rares bacilles acido-résistants. Mais il n'y a aucune multiplication locale de ces bacilles, qui disparaissent progressivement, et encore moins de généralisation de l'infection. Inutile de dire que l'animal reste en parfaite santé, et que les passages que l'ont peut tenter, à partir de fragments d'épiploon renfermant de rares bacilles, sont voués à un échec certain.

Il faut donc, de toute évidence, arriver à faire fléchir la résistance de l'animal, soit locale, soit générale, pour assurer la multiplication des bacilles injectés.

Nous avons d'abord essayé, comme dans l'expérience de Cantacuzène et Longhin, de bloquer le péritoine des rats par une injection préparante de phosphate de calcium (méthode de Van Deinse), procédé que nous avons abandonné dès la 2e série d'expériences pour donner la préférence à l'injection d'une substance inerte irritante (verre pilé), inoculée en même temps que le matériel virulent. Dans ces conditions, on arrive à créer dans le péritoine, et particulièrement dans l'épiploon, des lésions énormes, dont la résorption est très lente, au sein desquelles on observe une multiplication certaine des bacilles lépreux ; les animaux meurent parfois au bout de quelques mois, et il reste assez de bacilles dans l'épiploon pour qu'un passage soit tenté. Mais nous n'avons, à vrai dire, jamais obtenu par le seul procédé du blocage de l'épiploon, même en suivant rigoureusement la technique de ses auteurs, ni généralisation évidente de l'infection à tout le système lymphatique, ni la mort régulière des animaux avec possibilité de passage en série, résultats qui ont été rapportés depuis par Cantacuzène et Longhin (1) employant la même méthode que dans leurs premières expériences.

Par contre nous avons obtenu nos meilleurs résultats, en associant au blocage péritonéal par la poudre de verre pilé, dans le but de faire fléchir la résistance locale, l'action d'un facteur destiné à atteindre la résistance générale de l'organisme. Nous avons choisi pour cela l'huile d'olives administrée en injections sous-cutanées, dont l'un de nous, au cours d'expériences avec C. Levaditi (2), avait pu observer l'influence débilitante chez le lapin tuberculeux, par opposition avec sa parfaite tolérance aux mêmes doses administrées par voie buccale.

(1) J. Cantacuzène et S. Longhin. *C. R. de l'Acad. des Sc.* 1932, t. CXCV, p. 533.

(2) C. Levaditi et P. Lépine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, t. CVII, p. 504.

Plus récemment, L. NÈGRE (1) a montré, par des expériences détaillées, l'influence favorisante exercée sur la multiplication du bacille tuberculeux, chez l'animal (lapin et cobaye), par les injections d'huile, et l'on pouvait espérer, par analogie, qu'il en serait de même avec le bacille lépreux (2). Les résultats ont, en partie au moins, justifié cette attente.

La technique suivie a été la suivante : les lépromes, excisés stérilement, étaient immédiatement broyés au mortier avec du verre éclaté préparé suivant le procédé de TODD (verre à pipettes chauffé au rouge puis immergé dans l'eau froide, séché, concassé et stérilisé) ; la présence du verre rend aisé le broyage des tissus les plus résistants ; le verre lui-même se réduit en poudre de plus en plus fine sous le pilon, de sorte qu'en quelques minutes le tout est ramené à consistance crémeuse ; la bouillie obtenue, diluée avec de l'eau physiologique est sans difficulté aspirée à la seringue et inoculée. Examinée au microscope elle se compose d'éléments bacillaires, de débris cellulaires et de grains de verre aux angles acérés.

Cette émulsion a été injectée à nos rats, sans autre préparation, par voie intrapéritonéale, à la dose de 1 cm^3 environ. D'autre part, les animaux inoculés ont reçu par voie sous-cutanée (région dorsale) de l'huile d'olives stérilisée, au rythme soit de deux injections de 0,5 cm^3 par semaine, soit d'une seule de 0,75 cm^3 à 1 cm tous les 6 jours, doses naturellement insuffisantes pour amener la mort des témoins.

On observe alors, chez les rats ainsi traités, une perte de poids considérable. L'animal maigrit, devient maladif et atone ; son poil se ternit et se hérisse, il présente souvent des adénopathies inguinales et axilaires, il devient cachectique, et meurt en 2 mois environ.

Lors de l'autopsie, ce qui frappe surtout à l'examen macroscopique, c'est l'intensité des lésions épiploïques ; épaissi, pelotonné sous l'estomac auquel il adhère, l'épiploon est constamment le siège d'une suppuration qui forme généralement une masse unique, caséeuse, un véritable abcès aux parois lardacées, de la taille d'un gros pois chiche ou d'une amande. Parfois il existe plusieurs abcès épiploïques, disséminés, de la taille d'un grain de plomb, et d'une manière fréquente on trouve, sur le mésentère toujours très irrité, des ganglions au contenu caséeux Les ganglions lombo-iliaques sont toujours hypertrophiés, les ganglions trachéo-bronchiques, inguinaux et axillaires, souvent durs, quelquefois calcifiés mais jamais caséeux. La rate est augmentée de volume, parfois de façon considérable ; il existe généralement à la surface de la capsule

(1) L. NÈGRE. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1932, t. XLIX, p. 319.

(2) A titre documentaire, nous pouvons citer ici un préjugé populaire assez répandu en Grèce, selon lequel la lèpre humaine serait due à l'usage immodéré de l'huile d'olives dans l'alimentation.

des petits nodules caséeux, facilement clivables ; dans deux cas seulement la suppuration que nous avons trouvée était intrasplénique. Le foie présente à la surface les mêmes petits nodules, du volume d'une tête d'épingle ; toutefois le parenchyme est normal à la coupe ; les autres organes sont d'aspect normal, à part le poumon dans lequel nous avons plusieurs fois trouvé un certain nombre de ganglions plus ou moins calcifiées à contenu purulent, renfermant des bacilles acido-résistants. Il est fréquent, enfin, de noter au point d'inoculation, une lésion indurée, parfois caséeuse, véritable petit abcès de la paroi abdominale.

Tel est le tableau le plus typique, présenté par la majorité des rats.

On observe parfois un autre type de lésions, qui peut du reste succéder au premier chez les animaux ayant survécu plus de 2 mois. Il est caractérisé par l'intensité des phénomènes de symphyse, consécutifs à une réaction péritonéale plus atténuée que la précédente. L'ouverture du péritoine est difficile : les anses intestinales sont accolées à la paroi. La masse épiploïque, épaisse et indurée, est étroitement unie à l'estomac et à la masse intestinale, qui apparaît soudée en un seul bloc par le processus symphysaire. La dissection des organes abdominaux est à peu près impossible ; on cherche en vain un plan de clivage : on ne réussit pas, notamment, à dégager la rate sans la déchirer complètement. Ici, pas de gros nodules, pas d'énorme foyer caséeux, mais dans tout le péritoine une infinité de petites granulations dures, sèches, dont les plus grosses ont le diamètre d'une tête d'épingle et dont le contenu est un magma sébacé, terreux, parfois presque pulvérulent. Dans ce cas il y a intégrité macroscopique du système lymphatique extra-péritonéal, dans lequel nous n'avons jamais trouvé, difficilement et d'une manière inconstante, que de rares bacilles isolés.

Il s'agit donc déjà d'une forme évolutive d'allure moins aiguë que la précédente. Mais, comme celle-ci, elle entraîne la mort de l'animal, avec des lésions suffisamment caractérisées et renfermant suffisamment d'éléments virulents pour qu'un passage soit possible.

L'examen histologique des rats ayant succombé avec des abcès caséeux montre l'existence de lésions accentuées prédominant dans l'épiploon et dans le système lymphatique.

Les lésions de l'épiploon présentent au microscope un aspect bien particulier. Autour d'un vaste foyer de nécrose centrale, occupé par un magma amorphe, renfermant quelques bacilles acido-résistants disséminés et de nombreux éclats de verre aux angles aigus, existe une zone d'infiltration riche en éléments leucocytaires, et bourrée de bacilles très nombreux, pour une bonne part disposés en amas qui paraissent de véritables *globi*. Les bacilles isolés, fréquemment granuleux, s'observent, soit libres, soit à l'intérieur des mononucléaires qui abondent. A la périphérie, des

histiocytes en nombre plus ou moins élevé suivant l'ancienneté de la lésion. Dans l'ensemble par conséquent, une lésion nettement circonscrite, suppurative et nécrosante, sans formation folliculaire. Ce gros abcès est, en règle générale, unique.

Dans les autres régions de l'épiploon, on note une forte réaction lymphocytaire, et, au centre de petits foyers inflammatoires, habituellement sans aucune nécrose, l'apparition de très gros amas bacillaires rappelant les formes issues de l'ultra-virus tuberculeux dans des conditions analogues.

Au niveau du point d'inoculation, dans la paroi abdominale, il existe fréquemment un petit abcès à bacilles de HANSEN au voisinage du péritoine, cerné d'une zone de réaction inflammatoire qui va en s'infiltrant entre les fibres musculaires de la paroi. Dans la rate, on peut rencontrer quelques *globi*, mais surtout des bacilles épars dont la présence ne paraît guère entraîner de réaction de la part des tissus. Dans les ganglions lymphatiques du système périphérique, enfin, nous avons pu rencontrer quelques unités bacillaires, qui ne donnent pas l'impression de s'être multipliées *in situ*.

Indépendamment des lésions suppuratives, renfermant des bacilles, il existe une hyperplasie marquée de tout le tissu lymphoïde, quelle que soit sa localisation ; les ganglions sont hypertrophiés, les follicules malpighiens de la rate sont le siège d'une multiplication intense. Dans le poumon, où l'on trouve constamment de petits foyers inflammatoires, il existe souvent des lésions microscopiques emboliques des capillaires alvéolaires, lésions qui paraissent liées à la résorption de l'huile injectée. Les autres organes ne présentent pas de lésions sensibles. Il y a notamment intégrité complète du système nerveux central et périphérique.

Nous avons effectué les passages en partant des lésions typiques (suppurations épiploïques décrites plus haut), broyées à la poudre de verre exactement comme le lépreme originel, et inoculées à des rats, traités comme les précédents, par des injections d'huiles d'olives stérilisée. Pour éliminer l'éventualité d'une tuberculose toujours possible, nous avons, en même temps que les rats de deuxième passage, inoculé des cobayes qui sont restés par la suite indemnes de toute lésion.

Au deuxième passage, les rats inoculés se comportent comme au premier, c'est-à-dire qu'ils maigrissent, se cachectisent, et meurent en 5 à 9 semaines.

A l'autopsie, le tableau est absolument comparable à celui que présentaient les rats de première inoculation. Peut-être cependant le processus symphysaire est-il un peu répandu.

L'examen histologique fait toutefois ressortir déjà quelques différences. Les bacilles sont toujours nombreux dans les lésions, les-

quelles sont du même type que les lésions primitives. Mais un certain nombre de ces bacilles (dans une proportion qui peut aller de 1 sur 10 à 1 sur 4 environ) ont perdu leur acido-résistance, tout en gardant leur morphologie typique. Ils se colorent en bleu pâle, et présentent souvent des parties qui prennent plus intensément la couleur. Les autres bacilles restés acido-résistants, d'aspect normal ou granuleux, voisinent avec les formes cyanophiles. Souvent on observe un aspect « pulvérulent » des bacilles acido-résistants rappelant de manière frappante le *B. pulviforme*, décrit par Marchoux (1) dans un cas humain de lèpre atypique, d'origine probablement murine.

A vrai dire, cette cyanophilie n'apparaît pas de toutes pièces au deuxième passage. Déjà, sur les coupes ou les frottis provenant du premier passage, on note qu'un petit nombre de bacilles se sont décolorés dans l'acide et sont bleus dans la préparation. Il y a donc extension à un grand nombre d'éléments bacillaires d'un caractère préexistant, mais exceptionnel.

La cyanophilie du bacille de Hansen par passage sur le rat n'a point échappé à Cantacuzène et Longhin qui l'ont fort bien décrite dans leur deuxième note. Toutefois, ils la considèrent comme faisant vraisemblablement partie d'un stade de l'évolution normale du bacille lépreux, le stade cyanophile, précédant le stade acidophile. Il nous paraît au contraire plus probable que cette cyanophilie est la première marque de la dégénérescence du bacille de Hansen en train de perdre sa vitalité.

En effet, au troisième passage on note chez l'animal inoculé un ralentissement sensible de l'évolution de la maladie. A l'autopsie, une assez forte proportion des animaux montre des lésions de symphyse, et la suppuration, lorsqu'elle existe, est moins abondante. Au microscope les bacilles restent nombreux dans les lésions épiploïques ; mais cette fois les 3/4 d'entre eux sont devenus cyanophiles, et il faut parfois parcourir plusieurs champs, avant de rencontrer, isolés ou en amas, des bacilles acido-résistants. A ce degré, les bacilles sont très rares dans la rate et le foie ; ils sont généralement complètement absents du système lymphatique extrapéritonéal.

Les lésions restent cependant suffisamment évidentes et renferment suffisamment de bacilles pour permettre un quatrième passage.

Cette fois la perte de virulence de bacille de Hansen ne pourrait faire doute. Un animal sur trois seulement succombe : les lésions épiploïques sont discrètes, les ganglions ne renferment plus que

(1) E. Marchoux. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, t. XXXVII, p. 342.

des bacilles cyanophiles, à l'exclusion des bacilles acido-résistants ; les autres rats résistent, et lorsqu'ils sont sacrifiés on ne trouve plus que quelques lésions en voie de résorption, et de rares bacilles cyanophiles dans le péritoine.

Dans un seul cas, les lésions du rat étaient aussi intenses au cinquième passage qu'au quatrième, mais l'animal ayant reçu le broyat constituant le sixième passage, effectué 276 jours après le premier passage, n'a pas succombé ; sacrifié 3 mois plus tard, il ne présentait aucune lésion, et pas davantage de bacilles.

Tel est, schématiquement esquissé, le tableau d'une suite de passages. Ce tableau s'est pratiquement reproduit, à très peu de variantes près, au cours de cinq séries d'expériences conduites simultanément ou successivement.

Voici par exemple le protocole résumé d'une série (notre série 7 *bis*) de cinq passages effectués en huit mois :

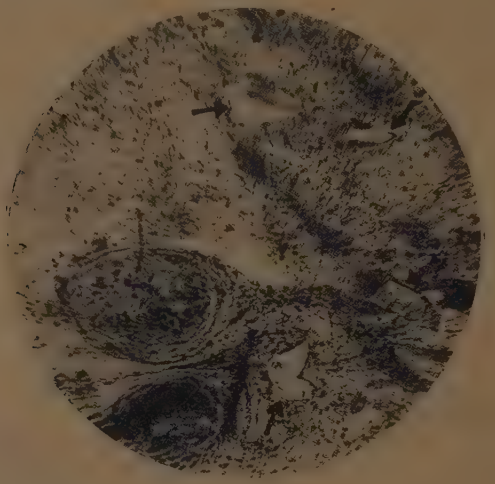


Figure 1. — Rat 37. Deuxième passage (immersion). Abcès caséeux épiploïque. Parois de l'abcès. Les flèches désignent les plus gros fragments de verre. Dans le pus, amas de bacilles acido-résistants.

Premier passage. — Rat 33. Reçoit le 22 octobre 1932, par voie intrapéritonéale 1 cm³ d'émulsion de léprome humain (malade P...) broyé avec du verre stérile. Deux injections par semaine d'huile d'olives stérilisée (0 cm³ 5) par voie sous-cutanée. Amaigrissement progressif ; cachexie. Succombe le 22 décembre (61e jour). A l'autopsie : gros nodule épiploïque renfermant du pus caséeux. Semis de gros ganglions intrapéritonéaux, certains caséifiés. Rate grosse, avec granulations. Quelques

granulations à la surface du foie, dont le parenchyme est normal. Gros ganglions trachéo-bronchiques et lombaires.

Bacilles acido-résistants : très nombreux dans le pus caséeux, nombreux dans les ganglions, non rares dans la rate, très rares dans le foie.

Deuxième passage. — Rat 37. Reçoit par voie intrapéritonéale, le 22 décembre 1932, une émulsion de pus caséeux et des ganglions du rat 33, broyés comme précédemment avec du verre stérile. Même traitement par l'huile d'olives sous-cutanée. Succombe le 23 février 1933 (63e jour). Autopsie : épiploon criblé de granulations, rappelant la pseudo-tuberculose, avec gros ganglion caséeux. Rate normale mais enserrée dans une gangue fibreuse de péritonite plastique ; quelques nodules à la surface du foie ; gros ganglions trachéo-bronchiques. Reste du système lymphatique normal. Très nombreux bacilles, acido-résistants et cyanophiles, dans le pus et les ganglions.

Troisième passage. — Rat 45. Inoculé le 23 février avec le pus caséeux de l'abcès épiploïque du rat 37 ; meurt le 28 mars 1933 (39e jour). Tout le péritoine est parsemé de fines granulations renfermant un pus sec, presque pulvérulent ; deux plus gros nodules, à centre caséeux, présentent des traces évidentes de calcification et crient à la coupe. Rate et foie normaux. Péritonite plastique adhésive ayant aggluliné les anses intestinales, et rendant la dissection très difficile. Dans le pus on trouve quelques bacilles acido-résistants, très granuleux, et de nombreux bacilles cyanophiles.

Quatrième passage. — Rat 49. Meurt le 24 avril 1933 (27e jour). Lésions identiques à celles du précédent. Bacilles exclusivement cyanophiles, peu nombreux.

Cinquième passage. — Rat 60. Survit, reste en bonne santé et est sacrifié le 28 juin (65e jour). L'examen de tous les organes est négatif, à part quelques brides péritonéales, sans suppuration ni bacilles.

Ainsi donc, il est possible de faire subsister et se multiplier le bacille de Hansen dans l'organisme du rat, pendant une durée de 9 à 12 mois au cours desquels les lésions engendrées sont suffisantes pour amener la mort de l'animal et permettre 4 à 5 passages. Cependant la virulence des germes s'épuise en même temps que leurs propriétés tinctoriales se modifient profondément. Puis la multiplication des bacilles s'arrête et les passages deviennent impossibles.

A cela plusieurs explications peuvent être données.

1° On peut tout d'abord penser que les germes retrouvés au quatrième ou cinquième passage sont les mêmes bacilles que ceux qui ont été injectés au premier passage. Il y aurait eu simplement persistance, dégénérescence *in situ* des bacilles, sans multiplication, les passages se bornant au simple transport mécanique des germes ; la cyanophilie serait le résultat de l'autolyse des bacilles de Hansen ou le premier signe de leur destruction par l'organisme-hôte.

Cette explication ne résiste pas à l'examen des faits. Il y a bien multiplication des germes dans le pus et les ganglions, et non une simple concentration des bacilles phagocytés : les examens histo-

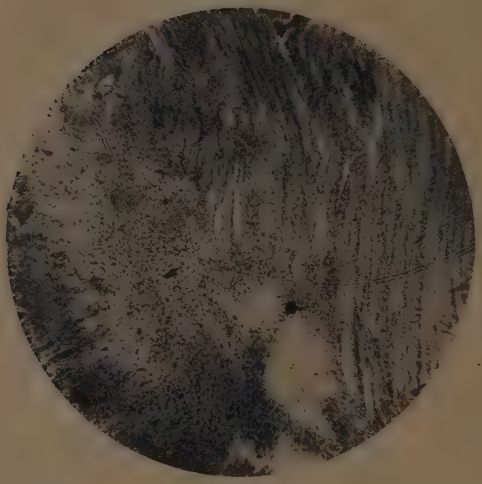


Figure 2. — Rat 15. Premier passage. Abcès de la paroi au point d'inoculation. Suppuration et infiltration leucocytaire des fibres musculaires de la paroi.

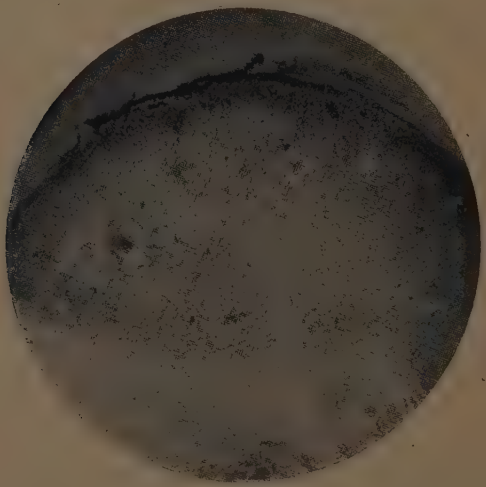


Figure 3. — Rat 44. Troisième passage. Ganglion mésentérique suppuré. Début de calcification.

logiques ne laissent pas de doute à cet endroit. Alors que l'émulsion injectée ne renferme que des bacilles à l'état élémentaire, il se forme au sein des tissus de véritables *globi*, images tangibles de la multiplication du bacille de Hansen.

Les bacilles cyanophiles résultent de transformations biologiques opérées au cours de cette multiplication dans l'organisme du rat : ils ne sont pas l'effet d'un simple contact entre les tissus de l'hôte et des bacilles dégénérés ou même privés de vitalité. Pour le vérifier, nous avons injecté à des rats, par voie intracérébrale, notre émulsion virulente. Nous avons par la suite, et jusqu'au septième mois, retrouvé dans l'encéphale nos bacilles intacts, non multipliés, mais toujours acido-résistants. Même résultat en injectant les bacilles tués dans le testicule d'un lapin.

2° On peut dire encore que les bacilles de Hansen se multiplient chez le rat parce qu'en même temps que le broyat de léprome, on introduit dans l'organisme-hôte un élément nutritif spécifique emprunté aux tissus humains, et qui, transporté par la suite avec les tissus du rat où se trouvent les bacilles de deuxième génération, va en s'épuisant au cours des passages. Ainsi serait entraînée par voie de « carence » progressive la cyanophilie des bacilles, puis l'arrêt de leur multiplication au moment où le facteur spécifique fait finalement défaut.

Cette explication est séduisante. Si on n'avait qu'à tenir compte du simple facteur des dilutions introduites par les passages et broyages successifs, elle serait acceptable malgré plusieurs passages correspondant à autant de dilutions du léprome originel, étant donné la faible masse pondérale que l'on peut supposer active.

Mais l'organisme animal ne se comporte pas comme un simple vase clos. L'organisme-hôte n'est pas sans réagir à l'introduction de substances étrangères. Si l'élément nécessaire à la croissance du bacille de Hansen est étroitement spécifique de l'espèce humaine, il est peu probable qu'il persiste au delà de deux semaines dans l'organisme du rat sans être éliminé. Dans ces conditions sa persistance devient des plus illusoire dès le premier transfert.

3° Les bacilles cyanophiles sont-ils issus, comme le pensent Cantacuzène et Longhin, de l'ultra-virus lépreux, et représentent-ils un stade intermédiaire entre cet ultra-virus et la forme définitive, acido-résistante? L'hypothèse est soutenable, mais nous comprendrions mal comment, dans la suite des passages, si l'ultra-virus reste capable de donner naissance aux formes cyanophiles, celles-ci perdraient le pouvoir de se transformer en formes acido-résistantes.

Il y a plus : Cantacuzène et Longhin s'estiment en droit de « se demander si l'ultra-virus ne jouerait pas un rôle pathogène plus actif que les formes visibles elle-mêmes ». Cette conception ne

nous paraît pas cadrer avec les résultats de nos expériences, où, nous l'avons vu, le bacille de HANSEN se montre d'autant moins pathogène (pour le rat tout au moins) que les formes cyanophiles sont plus abondantes.

4° Il nous paraît plus logique, parce que répondant mieux aux faits observés, de penser que l'apparition des formes cyanophiles est liée à la perte de la virulence du bacille. La cyanophilie serait ainsi la signature de l'avirulence, et correspondrait, sur la pente de la dégénérescence du microbe à un stade purement saprophyte.

Dans nos expériences ce stade a été transitoire, puisque, même sous la forme cyanophile, le bacille dégradé n'a pu être entretenu indéfiniment. Maintenu sur le terrain étranger où il dégénère, le saprophyte s'épuise et meurt. On peut imaginer, au contraire, que, placé sur un sol favorable comme il l'est dans l'évolution normale de la lèpre humaine, le saprophyte issu de formes virulentes retrouve la virulence et le pouvoir pathogène qui constituent sa forme évoluée.

Si, par l'artifice que nous avons exposé, nous avons abaissé suffisamment la résistance de l'organisme du rat pour y rendre possible la multiplication du bacille de HANSEN, et la production des lésions incompatibles avec la vie, il n'en reste pas moins que le bacille, ne trouvant pas dans le terrain où il s'est ainsi développé les facteurs spécifiques indispensables à sa nutrition et à sa virulence, a, en quelques passages, dégénéré au point de perdre d'abord son acido-résistance, puis sa capacité de reproduction.

Il serait évidemment intéressant de savoir si les bacilles parvenus au stade cyanophile resteraient capables, s'ils étaient repiqués sur un terrain « humain », de se régénérer sous forme de bacilles de HANSEN typiques, ou s'ils sont devenus définitivement saprophytes. L'expérience ne nous permet de formuler, à cet égard, aucune hypothèse.

Nous ne pouvons pas davantage affirmer qu'il faille renoncer à conférer au bacille de HANSEN un caractère « murin » permanent.

On peut cependant remarquer que le bacille lépreux s'est comporté dans l'organisme du rat blanc, même artificiellement débilité, comme un bacille de faible virulence, et l'on peut souligner, à ce propos, l'analogie frappante qu'ont présenté certaines des lésions qu'il a déterminées chez le rat, avec les lésions que provoque chez le cobaye l'inoculation de dose élevées de B. C. G.; généralisation transitoire, suppuration locale avec formation de nodules intra-épiploïques sans formatiou folliculaire, régression progressive des lésions. Et cette ressemblance même, en dehors de son intérêt théorique, diminue pour nous les chances qu'il y a d'obtenir par adaptation chez le rat, et d'y entretenir indéfiniment, un bacille lépreux humain virulent. (*Institut Pasteur d'Athènes*).

Le Paludisme à Lomé et au Togo en 1932 et 1933,

Par E. Tournier.

La question du paludisme au Togo est toujours demeurée dans le vague, faute de précisions concernant la recherche de l'hématozoaire dans le sang et l'établissement de l'indice plasmodique. Celui-ci ne paraît en effet avoir été recherché d'une façon sérieuse qu'au cours de ces dernières années dans le secteur de prophylaxie de la maladie du sommeil, c'est-à-dire dans le groupement cabrais qui représente il est vrai à peu près le septième de la population du Togo. Sans doute, d'après les éléments cliniques, affirmait-on que cette endémie tenait une place importante dans l'ensemble de la Colonie, Lomé excepté, cette ville paraissant, du moins au dire de beaucoup de rapports, peu entachée de malaria : mais cependant les statistiques des divers postes médicaux ne faisaient ressortir qu'un pourcentage assez faible de malades venant nous demander des soins pour cette affection. Ce pourcentage ne dépassait pas 6 à 10 o/o de l'ensemble des consultations et dans certaines parties du Nord tombait même à 2 o/o.

I. — Le Paludisme à Lomé.

La lecture des divers rapports du Service de Santé, tant durant l'occupation allemande que plus tard sous le Mandat français, révèle des opinions opposées sur l'importance du paludisme à Lomé. La seule notion énoncée, s'appuyant sur les quelques examens de sang pratiqués chaque année, est que *Plasmodium præcox* est l'hématozoaire uniquement ou presque uniquement rencontré, *Plasmodium malariæ* étant rare, *Plasmodium vivax* tout à fait exceptionnel ou absent.

Une autre notion qui se dégage de ces rapports est qu'il y a à Lomé des années où le paludisme sévit avec intensité, tandis qu'il en est d'autres où il ne se manifeste pas.

Presque toujours cette latence du paludisme a été expliquée par les mesures antilarvaires prises, alors qu'en réalité elle correspond à des années sèches avec lagune exempte d'eau dans la plus grande partie de son étendue, et en outre vraisemblablement à d'autres conditions atmosphériques favorables, comme vents dominants Sud ou Sud-Ouest, chassant les moustiques en sens opposé à la ville.

Nous verrons plus loin, à l'étude des moustiques, que le service antilarvaire, quoique ayant atteint cette année un degré de développement et d'organisation jamais égalés antérieurement, est sans effet contre les invasions de la ville par les Anophèles venus de la lagune.

INDICE ENDÉMIQUE. — L'indice endémique a été établi à Lomé en mars 1933, c'est-à-dire à la fin de la saison sèche, sur les enfants des écoles dont l'âge varie entre 5 et 15 ans. Sur 1.363 sujets examinés (recherche effectuée sur simple frottis) nous avons obtenu 401 résultats positifs, soit un pourcentage de 29,6. Dans le faubourg de Be avoisinant la lagune, un sondage portant sur 129 enfants âgés de moins de 5 ans, pratiqué à la même époque et dans les mêmes conditions, nous a donné 42 résultats positifs, soit un pourcentage de 32,5 à peine supérieur. On peut situer l'indice endémique à Lomé comme étant voisin de 30 o/o. Si l'on rapproche ce chiffre de l'indice splénique donné chez l'enfant à Lomé dans le rapport de 1926, on voit qu'il est sensiblement identique ; quant à l'indice gamétien, il est à la même époque très faible et voisin de zéro, Et c'est peut-être ce qui explique dans une certaine mesure ces périodes de latence du paludisme durant les années sèches où les examens de sang, pratiqués il est vrai sur une trop mince échelle, n'ont révélé qu'exceptionnellement l'hématozoaire de LAVERAN.

Outre l'indice endémique recherché en fin de saison sèche nous avons en somme l'*indice épidémique* fourni par les examens du Laboratoire de clinique pendant l'épidémie de malaria qui a sévi ces deux dernières années. Ces examens ont été largement pratiqués depuis juin 1932 chez les malades venus à la consultation.

De ces recherches découlent les notions suivantes :

En 1933, légèrement plus élevé dans l'ensemble qu'en 1932, l'indice épidémique oscille cependant autour de 50 o/o. Bien qu'atteignant son maximum à la grande saison des pluies 1932, il s'est maintenu important durant toute la période envisagée, l'indice le plus bas étant de 40 o/o, le plus élevé de 61 o/o. Les recherches ont toujours été faites sur simple frottis, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant à tous les âges de la vie. Si elles avaient été effectuées uniquement chez l'enfant et surtout chez l'enfant au-dessous de 5 ans et sur goutte épaisse, il s'élèverait très probablement aux environs de 65 à 70 o/o. Toutefois, au Togo, durant ces deux dernières années, la différnce ne nous a pas paru très sensible entre l'indice de l'adulte et celui du jeune enfant. Ce que les examens de sang nous ont plutôt révélé, c'est une infection intense des hématies chez l'enfant, beaucoup plus discrète en général chez l'adulte.

Plasmodium præcox est très prédominant puisqu'on le trouve dans plus de 90 o/o des cas de malaria. *Plasmodium malariæ* n'est pas absolument rare, soit qu'il existe seul, soit qu'on le trouve chez le même sujet à côté de *Plasmodium præcox*. Quant à *Plasmodium vivax*, il est exceptionnel, et jamais nous ne l'avons rencontré associé à une autre forme d'hématozoaires. Enfin dans 3 cas nous avons trouvé des sporozoïtes.

L'indice gamétien est surtout accusé en petite saison des pluies ; il tombe à un chiffre très bas en fin de saison sèche. Il paraît surtout élevé dans les populations qui ne font pas usage de quinine. En 1933 après traitement d'une partie importante de la population de Lomé, il s'est montré sensiblement inférieur à 1932 pour ce centre urbain.

Le paludisme chez l'enfant. — Les manifestations palustres chez l'enfant sont à coup sûr plus vives que chez l'adulte, mais surtout elles sont d'un autre ordre. Le plus souvent l'infection de l'enfant, principalement du jeune enfant au-dessous de 5 ans, est intense et les hématozoaires sont rencontrés très nombreux dans le simple frottis. Une fièvre élevée avec ou sans frisson, fièvre continue entrecoupée de stade de sueurs, représente le mode clinique le plus fréquemment observé. Le foie et la rate peuvent participer à cette réaction ; toutefois, dans la région de Lomé, les splénomégalies ou les hépatomégalies palustres sont rares et passagères et l'hypertrophie splénique (rate palpable) ne tend pas à la chronicité, elle est faible ou moyenne et n'atteint que rarement de grandes dimensions. Nos observations sur ce point sont en désaccord avec celles mentionnées dans les rapports des années précédentes. D'ailleurs l'ictère n'est pas observé chez l'enfant et la bilieuse hémoglobinurique semble devenue très rare malgré la grande fréquence du paludisme. Nous n'avons observé que 9 cas de syndrome hémoglobinurique dont 1 métis sur 5.000 paludéens indigènes repérés et traités. Un seul se termina par la mort, qui nous fut amené à la phase agonique, les 8 autres cas ayant guéri rapidement par un traitement approprié. Ces particularités nous paraissent tenir à deux facteurs : d'abord le paludisme procède à Lomé, comme nous l'avons dit plus haut, par bouffées épidémiquess séparées par des périodes de véritable latence, ensuite l'usage de la quinine dans cette ville, encore que très imparfait, est cependant assez répandu, la population indigène de la région côtière fréquentant beaucoup les formations sanitaires et faisant très volontiers usage des médicaments qui y sont distribués. Enfin *Plasmodium præcox*, qui est de beaucoup la forme d'hématozaire la plus fréquemment observée à Lomé, ne semble pas produire de réaction hépatosplénique importante.

Parmi les manifestations cliniques de la malaria chez l'enfant, les convulsions représentent la plus sévère. Celles-ci impressionnent toujours beaucoup l'entourage, car elles entraînent régulièrement la mort du petit malade s'il n'est promptement et énergiquement traité par la quinine.

Dans ces cas de paludisme à forme méningée, nous avons fréquemment trouvé soit des gamètes, soit l'association *præcox-malariæ*.

Une autre manifestation que nous avons fréquemment remarquée est le vomissement alimentaire, sans entérite ni fièvre ou avec fièvre modérée. La mère amène l'enfant parce qu'il vomit. L'examen de sang, dans ces cas, est positif et l'injection de quinine amène rapidement la disparition de ce symptôme morbide qui paraît traduire seul l'infection malarique.

La cachexie palustre n'a pas été observée par nous à Lomé durant ces deux années.

LE PALUDISME CHEZ L'ADULTE. — Contrairement à l'opinion couramment admise, le paludisme ne nous a pas paru créer d'immunité particulière chez l'adulte. Ses manifestations cliniques nous semblent à peu de chose près être les mêmes que celles que nous observons chez l'Européen. Nous avons noté les fièvres continues, les accès intermittents classiques avec les trois stades : frisson, élévation thermique, transpiration ; les dyshépaties, accompagnées des mêmes troubles réflexes angineux et entérocolitiques que ceux que nous avons soignés chez les coloniaux paludéens ; les courbatures et les embarras gastriques fébriles ; les algies diverses ; les gros cœurs hypotoniques, si bien décrits récemment par ED. BENHAMOU, avec confirmation radioscopique (1). Nous avons rencontré également, chez l'indigène adulte, des ictères fébriles avec présence d'hématozoaires dans le sang. Tous ces troubles se sont manifestés à tous les âges de la vie, aussi bien chez les sujets jeunes que chez les vieillards de plus de 60 ans ; chez tous, nous avons trouvé l'hématozoaire dans le sang et obtenu la guérison par le traitement quinique. Ce traitement nous a même donné des résultats inattendus dans les syndromes d'hyposystolie où nous pensions que le malade avait peu de chances de voir son état s'améliorer au point de lui permettre la reprise d'une vie active.

MORBIDITÉ PAR PALUDISME. — Les rapports antérieurs font assez mal ressortir la place importante qu'occupe le paludisme dans la morbilité générale, cela tient à deux causes :

(1) BENHAMOU. Le cœur des paludéens. *Presse médic.*, 18 nov. 1933.

C'est d'abord que le sens des statistiques est faussé par la masse de petits ulcères ou plaies souvent insignifiantes, pour lesquelles l'indigène de Lomé, principalement les enfants des écoles, vient réclamer un pansement.

En fait le paludisme est excessivement répandu au Toto et il est vraisemblable que, pas plus à Lomé que dans l'intérieur, aucun habitant n'y échappe.

Mortalité par paludisme. — Le paludisme nous a paru être un facteur important de mortalité chez l'enfant plutôt que chez l'adulte. L'indigène ne se pliant pas aisément aux formalités de l'état civil, il est assez difficile d'apporter sur ce point des chiffres ayant une valeur autre que très relative. Nous ne les donnons donc que sous cette réserve. Il ressort, en effet, des permis d'inhumer délivrés cette année par les médecins de Lomé que, sur 221 décès enregistrés, 23, soit 11,5 0/0 (si on en défalque 21 accidents), sont dus directement au paludisme. Mais outre ces cas où le paludisme est directement en cause, il nous semble très probable que bien souvent le paludisme a pu agir indirectement en favorisant l'évolution d'une affection intercurrente sur un terrain passablement affaibli par de nombreux accès fébriles de malaria ou par les troubles de dyshépatie (insuffisance surtout) qu'ils déterminent.

Traitement et prophylaxie. — La ville de Lomé (15.000 à 20.000 habitants en y comprenant la banlieue) est située sur une bande de terrain sablonneux, comprise entre la mer au Sud et la lagune au Nord. Le régime de la lagune varie suivant l'importance des chutes de pluie et son remplissage, dont le mode n'est pas encore complètement élucidé, paraît se réaliser automatiquement dès que la hauteur d'eau de pluie tombée s'élève aux environs de 650 mm. Quoiqu'il en soit, le fait demeure bien établi qu'il y a concordance entre l'apparition du paludisme à Lomé et le remplissage de la lagune. Pendant les années où la lagune demeure sèche, le paludisme demeure latent. Il apparaît et explose en quelque sorte quand la lagune s'emplit d'eau.

Le premier point à réaliser était donc d'entreprendre une série de travaux destinés les uns à améliorer la rive Sud de la lagune, les autres à faciliter et hâter l'écoulement de l'eau par drainage.

Suivant un plan méthodique, les travaux suivants ont pu être réalisés d'octobre 1932 à fin 1933.

1°. Construction d'une route bordant la rive Sud de la lagune sur une longueur de près de 2 km., édifiée en chaussée sur le terrain lagunaire même, supprimant quantité de gîtes larvaires permanents ou semi-permanents et donnant à cette rive de la lagune

une bordure nette rectiligne, facilitant en outre les travaux à venir.

2° Construction d'une route en chaussée formant digue sur la lagune et se poursuivant jusqu'au littoral à hauteur de la frontière de la Gold Coast.

3° Aménagement de près de 4 km. de canaux creusés en pleine lagune et destinés à réaliser un drainage d'eau.

4° Travaux d'assainissement de la lagune dans le secteur d'Ahanoukopé par surélévation du niveau de la lagune au moyen d'apport quotidien des gadoues de la ville, ces travaux n'entraînant aucun frais supplémentaire.

5° Mazoutage de la lagune tous les huit jours pendant les mois de juillet, août et septembre.

Ces trois dernières catégories de travaux ont été réalisées par le Service d'hygiène de la ville, le premier et le deuxième par le Service de la voirie.

Parallèlement à ces mesures un effort considérable a été fait durant toute l'année 1933 contre le réservoir à virus par le Service de Santé. Comme on ne pouvait songer à quininiser toute la population, la surveillance de cette quininisation étant impossible, il a été d'abord organisé en fin 1932, sous la direction d'une Surintendante Sociale Européenne, une consultation de nourrissons et d'enfants qui, en fait, a fonctionné depuis 1933 partiellement comme service antimalarique. Tous les enfants qui s'y sont présentés et reconnus atteints de paludisme par des examens de sang largement pratiquées ont été traités par une série de 3 injections de chlorhydrate de quinine, puis pendant 15 jours par des prises de quinine en solution.

Le traitement par la plasmoquine a été administré à 42 enfants pour la plupart âgés de moins de 3 ans, le plus jeune seulement de 3 mois. Les prises sont de 1/4 de comprimé, soit 0 g. 005 par jour pendant 8 jours de suite. Sur 37 enfants ainsi traités depuis plus de 3 mois, nous avons obversé 10 rechutes, dont une 8 jours après la fin du premier traitement, ce qui semble indiquer qu'il n'est pas toujours suffisant. Nous avons tenté de porter la durée de ce traitement à 21 jours. Dans un cas, il a dû être interrompu au bout de 18 jours chez un enfant de 2 ans, parce qu'il avait provoqué de la diarrhée. Comme incidents de cure, et malgré qu'on se soit entouré des précautions en usage, nous n'avons autrement noté que de l'intolérance gastrique tout au début dès les premières prises, ce qui ne permet pas à notre avis d'utiliser les doses plus élevées chez l'enfant au-dessous de 3 ans.

Enfin dans les consultations de la polyclinique, les adultes

trouvés porteurs d'hématozoaires se voyaient appliquer un traitement identique.

Bien que nous ne pensons pas que cet effort, soutenu toute l'année 1933 ait été inutile, nous sommes obligés toutefois de reconnaître que nous avions fondé sur lui un espoir plus étendu. Il faut en conclure qu'en matière de prophylaxie palustre les mesures intermittentes et partielles, si considérables qu'elles soient, sont à peu près inopérantes et ne peuvent en tout cas endiguer un réveil épidémique comme celui dont nous avons été témoin à Lomé en 1932 et 1933, et que le seul moyen efficace de faire disparaître définitivement le paludisme de Lomé est d'assécher la lagune ou plus exactement d'empêcher son remplissage pendant les années pluvieuses. Quant à la prophylaxie quinique, elle paraît avoir fait sentir ses efforts plutôt sur la gravité du paludisme que sur le nombre de paludéens, donnant en somme des résultats plus thérapeutiques que prophylactiques. Nous avons fait la même remarque chez l'Européen. La quinine prise par lui avec beaucoup plus de régularité a parfois empêché le paludisme de se manifester cliniquement, mais l'infection latente a pu être révélée par l'examen du sang, et cela chez des sujets neufs venus pour la première fois à la Colonie et qui jamais auparavant n'avaient été exposés aux atteintes de la malaria.

I. — Les principales variétés d'anophèles de Lomé.

En dehors des recherches faite au Togo par Grunberg en 1905 nous n'avons trouvé nulle part dans les archives ou ailleurs trace d'une étude des moustiques de Lomé ou du Togo (1). Nous n'en avons trouvé qu'un bref résumé dans le *Kolonialblatt* de 1905 qui se borne à une sèche énumération.

Les espèces que nous avons rencontrées et capturées dans le centre urbain sont :

A. costalis, *A. funestus*, *A. pharoensis*, *A. mauritianus*, *A. nili*.

Les deux dernières espèces ne sont mentionnées qu'à titre d'indication. En effet les échantillons capturés sont si peu nombreux par rapport aux trois autres espèces que, pratiquement, elles ne peuvent entrer en ligne de compte pour la propagation du paludisme.

(1) Grunberg. *An. Ziemanni* Nov. spec. *Zool. Anzeiger*, t. XXV, n° 667. — Zur Kenntniss der Culiciden fauna von Kamerun und Togo. *Zool. Anz.*, t. XXIX, pp. 387-390.

L'ANOPHÉLISME EN GÉNÉRAL. — En 1933, pendant 3 mois environ, du 15 juillet au 15 octobre, l'anophélisme a été prédominant dans le centre urbain. En saison sèche, de décembre à avril, l'anophélisme demeure cantonné dans les quartiers en bordure de la lagune où il persiste toute l'année, mais il disparaît complètement de la ville administrative et à peu près complètement de la ville indigène où on ne trouve que deux foyers permanents très réduits : l'un voisin de la poste, l'autre englobant l'Orphelinat des Sœurs et les habitations Syriennes du début de la rue d'Amutivé. D'autre part nous n'avons trouvé de gîtes larvaires et de pondoirs pièges positifs à Anophèles que durant les mois d'août, septembre et octobre, le mois de juillet ayant été cette année le mois où les pluies furent le plus abondantes et la lagune ne s'étant emplie d'eau que vers le 25 juillet.

De cette constatation, on peut également déduire que l'anophélisme, lorsqu'il atteint ce développement, réduit notablement le nombre des Culicines en ville et que par suite à année très pluvieuse correspond une diminution du danger d'épidémie de fièvre jaune. Si paradoxale qu'une telle proposition puisse paraître à première vue, elle n'est pas moins vérifiée par les faits et il faut en trouver l'explication en partie dans la grande extension de l'anophélisme portant entrave au développement des Culicines, en partie dans les provisions d'eau faites par les indigènes, durant les années sèches, à l'intérieur de leurs habitations.

A. costalis. — Il apparaît au début des pluies et on ne commence à le rencontrer en quantité appréciable à Lomé que dans le cours d'avril. Il devient l'espèce de beaucoup prédominante en mai, juin, juillet et août pour disparaître à peu près complètement dès octobre. Cependant, au cours des années très pluvieuses comme 1933, il peut persister plus longtemps ou reparaître en quantité encore appréciable à la fin de la petite saison des pluies. *A. costalis* est le seul Anophèle dont nous ayons, avec *A. mauritianus*, rencontré des gîtes larvaires dans le centre urbain, et seulement au moment de sa plus grande pullulation dans la ville.

A. funestus. — Est lui aussi sujet à d'assez grandes variations ; mais bien que pouvant être aussi importantes que celles d'*A. costalis*, elles ont moins de fixité et dépendent de l'importance des chutes de pluie dans le cours de l'année, principalement pendant la petite saison des pluies et la grande saison sèche. Si son nombre fléchit au moment du grand développement d'*A. costalis*, du moins il ne disparaît jamais complètement et ne subit pas une éclipse aussi prononcée que celle des deux autres espèces. Les gîtes larvaires d'*A. funestus* n'ont jamais été trouvés dans le centre urbain de Lomé ; il semble qu'il s'agisse d'une espèce purement lagunaire.

A. pharoensis. — Alors que nous avons capturé des échantillons d'*A. costalis* et d'*A. funestus* dans plusieurs centres et villages du Togo, nous n'avons constaté la présence d'*A. pharoensis* qu'à Lomé. Il y est très abondant à certaines époques de l'année ; en septembre 1933, il a été l'espèce nettement prédominante. Bien que nous n'ayons pas eu le loisir de pratiquer de dissections de moustiques, nous pensons qu'*A. pharoensis* pourrait jouer à Lomé un rôle accessoire dans la transmission du paludisme à côté d'*A. funestus*, car en novembre et décembre 1932 et janvier 1933 où *A. funestus* était rare, *A. costalis* pour ainsi dire absent, *A. pharoensis* se rencontrait fréquemment et l'épidémie de paludisme ne fléchissait que très peu durant la grande saison sèche correspondant à l'hiver 1932-1933.

A. mauritianus. — Cet anophèle peu abondant est très localisé dans la ville même et nous ne l'avons trouvé qu'à peu près exclusivement en bordure ou au voisinage de la mer. Son foyer principal est la poste. Aucun *A. mauritianus* n'a été capturé à l'intérieur même des habitations. Les uns le furent sous des vérandahs largement ouvertes ou sous les hangars dépourvus de murs, les autres sur la face intérieure de la margelle de petits bassins cimentés. Enfin sur 65 échantillons capturés cette année, nous n'avons trouvé qu'un seul mâle.

Toutes ces constatations touchant l'Anophélisme à Lomé ne sont valables bien entendu que pour la période où ces recherches ont été effectuées et qui s'étend de novembre 1932 à fin décembre 1933. Il est vraisemblable qu'elles se reproduiront à peu près identiques durant les années pluvieuses mais on peut s'attendre à des différences sensibles au cours des années sèches et moyennement pluvieuses surtout en ce qui concerne *A. pharoensis* et *A. funestus*.

II. — Le paludisme au Togo.

En dehors de Lomé, au cours des années 1932 et 1933, de nombreux examens de sang ont été pratiqués dans tout le territoire pour fixer d'une manière aussi précise que possible le taux d'infection plasmodique des indigènes.

Circonscription de Lome

a) *Tsévié :*

Total des examens de sang	450	
Indice endémique (fin saison sèche)	48	o/o
Indice épidémique (fin saison pluies)	68	»
Plasmodium præcox	96	»
Plasmodium malariæ	4	»
Indice gamétien	3	»

b) *Assahoun :*

Total des examens de sang	100	
Indice endémique	47	o/o
Plasmodium præcox	98	»
Plasmodium malariæ	2	»
Indice gamétien	1	»

c) *Zolo :*

Total des examens de sang	100	
Indice épidémique	72	o/o
Plasmodium præcox	90	»
Plasmodium malariæ	10	»
Indice gamétien	3	»

d) *Mission Tove :*

Total des examens	47	
Indice épidémique	68	o/o
Plasmodium præcox	98	»
Plasmodium malariæ	2	»
Indice gamétien	0	

e) *Yometchin :*

Total des examens	80	
Indice endémique	65	o/o
Plasmodium præcox	84,4	»
Plasmodium malariæ	15,6	»
Indice gamétien	8	»

CIRCONSCRIPTION D'ATAKPAMÉ

Dans la circonscription d'Atakpamé, il y a lieu d'envisager séparément la région d'Atakpamé Nuatja (partie Sud de la circonscription) et la région de la vallée de l'Anié (partie Nord). Dans cette dernière un peu spéciale les groupements indigènes sont représentés surtout par des campements de travailleurs Cabrais ou villages dits d'émigration, échelonnés le long des chantiers de la voie ferrée Atakpamé-Blita et peuplés d'individus venus de la région Nord-Est du Togo. Nous voyons que dans ce dernier groupement *Plasmodium malariæ* tient une place un peu plus importante que dans les régions du Sud. En outre l'infection plasmodique paraît notablement plus élevée.

a) *Région Atakpamé-Nuatja :*

Total des examens de sang	456	
Indice plasmodique	50	o/o
Plasmodium præcox	91,5	»
Plasmodium malariæ	8,5	»
Indice gamétien	1	»

b) *Région de la vallée de l'Anié :*

Total des examens de sang	637	
Indice plasmodique	86	o/o
Plasmodium præcox	80,9	»
Plasmodium malariæ	19,1	»
Indice gamétien	2	»

c) *Circonscription de Palimé :*

Total des examens de sang	179	
Indice plasmodique	68	o/o
Indice gamétien	9	»

Aucun cas de *Plasm. malariæ.*

Jonchère en 1932 mentionne que *Plasm. malariæ* représente 1/10e des cas positifs, les 9/10e restants étant représentés par *Plasm. præcox*, mais il n'indique pas le nombre d'examens pratiqués.

En somme il n'y a pas d'une manière générale de différence sensible à ce point de vue entre les diverses circonscriptions du Sud du Togo. *Plasm. præcox* est la forme d'hématozoaire de beaucoup la plus fréquente et s'inscrit dans l'ensemble aux environs de 90 à 95 o/o des cas de paludisme.

d) *Circonscription de Sokodé :*

Total des examens de sang	500	
Indice plasmodique	62	o/o
Plasmodium præcox	93,6	»
Plasmodium malariæ	6,4	»
Indice gamétien	7,4	»

e) *Circonscription de Sansanne-Mango :*

Total des examens de sang	100	
Indice plasmodique	59	o/o
Indice gamétien	22	»

Plasmodium præcox a été la seule variété d'hématozoaire rencontré.

On remarquera dans cette région un indice gamétien très élevé qui trouve son explication dans le fait que les indigènes de cette circonscription ne viennent que très rarement demander nos soins pour les accès de paludisme dont ils sont atteints et ne font par conséquent pour ainsi dire jamais usage de quinine même à titre thérapeutique.

f) *Groupement cabrais :*

L'infestation plasmodique ayant été systématiquement recherchée dans ce groupement au cours des prospections faites pour la trypa-

nosomiase, cette région est avec la ville de Lomé la partie du Togo où les recherches sur le paludisme ont été de beaucoup les plus poussées. Les renseignements recueillis par de MARQUEISSAC en 1931 et 1932 ne nous donnent pas la variété d'hématozoaire rencontrée, par contre ils nous donnent les indices chez l'homme et la femme adultes et chez l'enfant.

Total des examens de sang		57.693
Nombre d'individus parasités		30.214
Indice plasmodique		50,5 o/o
Résultats suivant l'âge et le sexe :		
Indice plasmodique	hommes	39,5 »
	femmes	42,4 »
	enfants	65 »

L'indice gamétien oscille entre 3 o/o au mois de septembre et 29 o/o au mois de juin, il est en moyenne de 14,6 o/o.

CONCLUSIONS

De cette enquête il ressort :

1° Que le paludisme est excessivement fréquent au Togo et qu'aucune partie du territoire n'y échappe.

2° Que la forme d'hématozoaire de beaucoup la plus fréquente est *Plasmodium præcox*.

3° Que l'indigène adulte n'acquiert pas d'immunité vis-à-vis du paludisme mais présente à peu de chose près les mêmes troubles que ceux observés chez l'Européen adulte atteint de malaria.

4° Que la plasmoquine ne nous a pas donné des résultats aussi favorables que ceux rapportés par la plupart des auteurs. Cette conclusion se trouve renforcée par l'opinion de M. le docteur DUFF, Directeur des Services Sanitaires de la Gold Coast qui nous a déclaré, au cours d'un entretien, qu'il avait eu également d'assez nombreux échecs avec la plasmoquine et que l'atébrine lui avait donné des résultats supérieurs.

Société des Sciences Médicales de Madagascar.

Séance du 13 février 1934

Présidence de M. Fontoynont, Président.

Note sur la dératisation à Tananarive,

Par M. Pelletier.

A la suite du rapport « Comment la ville du Havre doit comprendre la lutte contre le rat » du docteur Loir publié en 1932, nous avons demandé à l'Institut Pasteur de nous indiquer le sexe des rats qui étaient envoyés chaque jour pour examen.

Nous avons obtenu les chiffres suivants :

Sur 56.993 rats pris à Tananarive en 1933, 17.412 rats pris au hasard ont été envoyés à l'Institut Pasteur qui a trouvé 12.722 femelles pour 4.690 mâles, soit une proportion voisine de 3 femelles pour un mâle.

Mois	Mâles	Femelles
Janvier	493	989
Février	456	1.263
Mars	312	728
Avril	375	1.331
Mai	300	1.369
Juin	401	1.133
Juillet	389	1.392
Août	302	1 099
Septembre	223	737
Octobre	435	907
Novembre	499	860
Décembre	505	914
	4.690	12.722
	Totaux : 17.412	

Ces chiffres montrent que les observations du docteur Loir ne sont pas applicables au *rattus* de Tananarive.

D'ailleurs il nous paraît impossible de pouvoir relâcher des rats dans une région où la peste murine est endémique sans courir le danger de relâcher un rat porteur de bacilles de Yersin.

Bureau Municipal d'Hygiène de Tananarive.

A propos de radiographies négatives sur papiers photographiques du commerce.

Par M. RAHARIJAONA.

Depuis quelque temps nous avons remarqué qu'en France on commence à utiliser des papiers photographiques d'émulsion spéciale pour faire des radios négatifs comme s'il s'agissait de plaques ou de films.

N'ayant pas ces papiers spéciaux sur place, nous avons entrepris des essais avec les papiers photographiques ordinaires tels qu'on les trouve dans le commerce.

Le résultat est encourageant.

Les films ne supportent pas la chaleur et souvent, pendant la saison chaude, nous sommes obligés de prendre des précautions spéciales pour empêcher la gélatine de fondre.

Nous avons des lettres de jeunes médecins, qui dirigent des postes de radio dans l'Ile, nous faisant part de leurs déboires. En effet, les films doivent se traiter sous une température de 18°. Or, à Diégo, à Tamatave, à Majunga, à Nossi-Bé, la température peut atteindre jusqu'à 32°.

Les films peuvent manquer sur place, juste au moment où on a des cas intéressants à radiographier. Il nous semble donc utile de porter à votre connaissance ce nouveau procédé pour les radios des membres surtout.

Il ne s'agit pas de substituer systématiquement le papier au film, car ce dernier donne des clichés plus lisibles, mais d'y avoir recours le cas échéant. On en retire en outre un avantage économique très appréciable.

Service de radiologie de l'Hôpital Principal de l'A. M. I.

Note sur quelques cas de bilharziose à *Schistosonum mansoni*.

Par F.-M.-A. LEGENDRE et RAZAFINJATO.

La question de la bilharziose intestinale est connue depuis assez longtemps à Madagascar. Celui qui semble en avoir découvert le premier la présence est le docteur CLOÎTRE, alors médecin de l'A. M. I. à Fianarantsoa et qui ne publia rien. La première publication fut faite par GIRARD, sur trois cas originaires du Sud de l'Ile en 1918. G.-H. MORIN, en 1921 à Farafangana, publia également une statis-

tique en même temps que Marcel Leger et E. Pringault rapportaient les cas rencontrés en France sur les tirailleurs malgaches. En 1923, étant Médecin de l'A. M. I. à Betroka, j'avais eu l'occasion d'en rencontrer de nombreux cas, surtout chez les prisonniers, mais ne publiai rien à ce sujet. Depuis, G. Haslé à Ambositra en 1928 en décrivit un certain nombre de cas. De plus, il put démontrer la présence de nombreuses Planorbes infectées (4 o/o de celles rencontrées) dans les mares stagnantes et les canaux d'irrigation des rizières de la région d'Ambositra. Ces planorbes appartenaient à la variété *madagascariensis*, voisine de *Planorbis pfeifferi* Krauss de l'Afrique australe.

Voici la relation des quelques cas traités à l'Hôpital Principal de l'A. M. I. de Tananarive depuis 18 mois environ :

1° Sohély, 35 ans, originaire d'Ankavandra (Morondava), entrée pour diarrhée dysentériforme et amaigrissement marqué. Examen des selles : œufs de *Schistosomum mansoni*. Reçoit une série d'injections de novarsénobenzol : selles +, ensuite 10 injections de « stybial » : selles +, puis une nouvelle série de novarsénobenzol : premier examen de selles + ; deuxième négatif. Exeat très améliorée.

2° Marcel, 16 ans, originaire d'Ambositra, entré pour diarrhée dysentériforme : examen des selles : œufs de *Sch. mans.* Reçoit une série d'injections de novarsénobenzol. Sort guéri cliniquement, mais présentant toujours des œufs de *Schistosomum* dans ses selles.

3° Rakotobe, 20 ans, originaire d'Ambositra, entré pour diarrhée dysentériforme : examen des selles : œufs de *Sch. mans.* Reçoit une première série de 7 injections de « stibyal » : examen des selles +. Reçoit une seconde série de 7 injections : deuxième examen des selles —. Exeat guéri.

4° Rakoto Benoit, 19 ans, originaire d'Ambositra, entré pour diarrhée dysentériforme : examen des selles : œufs de *Sch. mans.* Reçoit 5 injections de « stibyal » : examen des selles toujours +, mais les symptômes cliniques ayant disparu, le malade est mis exeat sur sa demande.

5° Rakoto, 18 ans, originaire d'Ambositra, entré pour fièvre, toux et point de côté. Ne présente aucun signe stéthoscopique : examen des selles : œufs de *Sch. mans.* Reçoit 5 injections de « stibyal ». Se sentant guéri le malade demande son exeat, malgré que l'examen des selles soit encore +.

6° Kadivelo, 30 ans, originaire de Enjeda (Tuléar), entrée à l'hôpital pour rhumatisme polyarticulaire aigu : examen des selles : œufs de *Sch. mans.* Reçoit 4 injections de « stibyal » : examen négatif. Exeat améliorée.

7° Rajaonarison Olafson, 39 ans, Médecin de l'A. M. I., originaire d'Antsirabé, entré pour crises de gastralgie et anémie : examen des selles : œufs de *Sch. mans.* Présentant des symptômes cliniques et radiologiques d'ulcus bulbaire est soigné par la génatropine, potion tonique « antasthène », trois examens successifs de selles : négatifs, dont le premier 15 jours après l'entrée à l'hôpital. Sort amélioré.

8° Rakotonirina, 20 ans, élève à l'école « Le Myre-de-Vilers » originaire d'Ambositra, entré pour diarrhée dysentériforme. Reçoit 9 injections intraveineuses d'émétique. Sort guéri cliniquement, mais a toujours des œufs de *Sch. mans.*, dans ses selles.

Cette note confirme certaines données acquises sur la topographie de la bilharziose à Madagascar, à savoir que, jusqu'à présent, on ne l'a jamais trouvée au-dessus d'une ligne passant par Antsirabé et qu'elle est particulièrement abondante dans la région d'Ambositra. A Tananarive et dans ses environs, où les planorbes n'existent d'ailleurs pas, il n'a jamais été trouvé dans l'examen systématique des selles des autochtones en traitement à l'hôpital d'œufs de *Schistosomum*. Il y a quelques années, une enquête avait été instituée par G. GIRARD, demandant l'envoi par tous les médecins inspecteurs de province de planorbes en vue de la recherche des cercaires. Elle fit long feu. Elle serait à reprendre. En tout cas il est bon de rappeler aux médecins des régions régulièrement infestées qu'ils doivent examiner microscopiquement les selles des entéritiques et des dysentériques et que, dans le cas d'infection par le *Schistosum mansoni*, ils ont une arme thérapeutique et prophylactique efficace sinon toujours fidèle dans l'émétique, à condition que son application en soit suffisamment prolongée.

BIBLIOGRAPHIE

G. GIRARD. — *Bulletin de la Soc. Path. exot.*, 1918, t. IX, p. 34.
G. H. MORIN. — *Bulletin de la Soc. Path. exot.*, 1921. t. XIV, p. 229.
M. LEGER et E. PRINGAULT. — Helminthiase intestinale et bilharziose à *Schistosomum mansoni* à Madagascar. *Bulletin de la Soc. de Path. exot.*, 1921, t. XIV, p. 247.
G. HASLÉ — La bilharziose intestinale sur les Hauts plateaux de Madagascar. *B. Soc. Path. exot.*, 1928, t. XXI, n° 5, et p. 380.
M. LEGER. — Au sujet de la note de G. HASLÉ sur la Bilharziose intestinale à Madagascar. *B. Soc. Path. exot.*, 1928, n° 6, p. 435.

SÉANCE DU 6 MARS 1934.

PRÉSIDENCE DE M. FONTOYNONT, PRÉSIDENT.

Sur un cas de symphysiotomie sous-cutanée partielle à la Zarate, pratiquée à la maternité de Tananarive, *(Résumé de la communication)*,

Par M. BOLLACH.

L'auteur expose l'objet de l'opération qu'il a exécutée à la Maternité et qui n'avait pas encore été pratiquée à Madagascar. Il en définit le but, les avantages sur les anciennes symphysiotomies, aujourd'hui abandonnées à cause de leurs fâcheuses complications.

Il en décrit la technique détaillée, précise les indications et contre-

indications de l'opération qui est simple, facile, rapide et à la portée de tout médecin instruit; elle évite dans bien des cas une césarienne. Elle est destinée à remplacer, de façon définitive, le forceps au détroit supérieur, intervention si grave pour la mère et presque toujours fatale à l'enfant.

Il suggère de la faire entrer dans le programme d'enseignement à l'Ecole de Médecine de Tananarive, afin que les praticiens malgaches soient en mesure de l'exécuter partout correctement et sachent dans quelles circonstances elle est indiquée.

L'observation présentée se rapporte à une femme (2e geste) à bassin aplati, dont une première grossesse s'est terminée par une application de forceps, suivie de mort de l'enfant trois jours après l'accouchement, avec symptômes d'hémorragie méningée.

Elle entre à la Maternité près du terme de sa seconde grossesse.

Le diamètre promonto sous-pubien est de 10 cm. (au lieu de 12).

Le diamètre promonto pubien minimum est de 8 cm. 5 (au lieu de 10 cm. 5).

Le travail commence le 1er février 1934 et s'arrête pendant plusieurs jours ainsi qu'il est de règle dans les bassins viciés. Il reprend le 7; après plusieurs heures la tête, toujours en transverse, arrive à se fixer, mais reste au-dessus du détroit supérieur. L'intervention est alors décidée le 8 à 7 h. Elle est exécutée sous-anesthésie au chloroforme et dure à peine 10 m. Injection de 1 cm³ de post-hypophyse et on réveille la malade. Les contractions ralenties par le chloroforme reprennent et la tête s'engage brusquement, tourne et se dégage. Le tout a duré 30 m.

Enfant vivant, vigoureux, 3 kg. 170. Tête non déformée. Un lien maintient les genoux de l'accouchée pendant quatre jours. Suite de couches normales.

La femme sort le 14e jour, guérie, sans boiterie ni troubles d'aucune sorte.

Présentations de deux radios : l'une donne l'écartement des pubis avant et l'autre après l'intervention.

L'écartement obtenu et qui *reste acquis* est de 20 mm. ce qui permet d'espérer pour l'avenir, chez cette femme, des accouchements normaux. *Maternité indigène de Tananarive.*

Conditions climatériques et peste en Emyrne.

Par F. Estrade.

(*Résumé du travail présenté*).

L'auteur étudie les relations qui existent entre les épidémies saisonnières de peste dans la circonscription médicale de l'Emyrne et les facteurs météorologiques.

Il rappelle l'opinion qui avait cours il y a quelques années, voulant que l'inondation artificielle des rizières fût à l'origine des premiers cas de peste, à la reprise épidémique annuelle : les rats abandonnaient la rizière et se réfugiaient dans les cases voisines. Une telle opinion n'eût prévalu que s'il avait été prouvé que les habitants des cases touchant les rizières étaient toujours les premiers atteints. Or, les investigations minutieuses poursuivies dans le but de confirmer cette notion ont démontré, à la lumière de nombreux faits, qu'elle n'était plus acceptable. La peste reprend chaque année, en même temps, dans de multiples villages, quelle que soit leur situation par rapport aux rizières. Il y en a autant sur les hauteurs que dans la plaine. Le rat vit du reste assez confortablement dans les villages malgaches sans qu'il lui soit nécessaire d'aller chercher sa nourriture ailleurs.

F. ESTRADE fait remarquer que G. GIRARD, dans une note parue dans le *Bulletin de l'Office international d'Hygiène publique* (1931, p. 1605), attribuait à l'élévation de température de juillet-août, le printemps malgache (époque coïncidant avec l'inondation artificielle des rizières), la recrudescence de la peste; les puces engourdies pendant l'hiver (avril-mai-juin) reprenaient de l'activité ; alors qu'elles semblaient avoir disparu des habitations, on les retrouvait en nombre considérable après quelques jours.

Mais il ne s'agissait là que de *P. irritans* ou de cténocéphales, les seules, à rares exceptions près, rencontrées dans les maisons. Peut-être pouvait-on supposer que la *X. cheopis* se comportait de même.

Depuis que les recherches récentes ont démontré d'une manière irréfutable la présence de *X. cheopis* libres dans beaucoup de cases indigènes de l'Emyrne, en particulier dans les villages infectés de peste humaine et murine (G. GIRARD et F. ESTRADE), l'hypothèse précédente s'appuie maintenant sur des faits nouveaux et précis.

Etudiant l'influence de la température sur l'activité de la *X. cheopis*, F. ESTRADE note que cette puce se déplace à peine lorsque la température est inférieure à 20°-22°. Sa vitalité marquée par des sauts plus rapides et plus étendus se manifeste au maximum entre 24° et 26° (température intérieure des cases), ce qui correspond à une température maxima extérieure de 26°-28°. Vers 40° elle meurt.

C'est précisément à ces températures de 26°-28° que la peste présente son clocher maximum annuel, et si elles se maintiennent en plateau pendant plusieurs semaines, on note, comme le fait s'est produit en 1925 — 26° un clocher énorme de la peste —, que la température s'élève encore et atteigne 30°, comme au cours de la saison épidémique 1929-1930, c'est le contraire qui arrive.

Les courbes sont à cet égard des plus caractéristiques. L'influence de la température maxima est seule considérée car, ni la température moyenne, ni la température minima ne donnent de renseignements intéressants quant aux variations de l'endémie pesteuse. Il

est d'ailleurs logique d'admettre du fait de l'extrême sensibilité de la *X. cheopis* aux variations de température, que 26° maintenus quelques heures par jour doivent suffire à réveiller des puces infectées et infectantes.

Au cours de recherches effectuées par F. Estrade dans un secteur très infecté de sa circonscription de nombreux rats pesteux ont été trouvés dans les maisons. Malgré cette constatation, tant que la température maxima extérieure n'a pas été supérieure à 26° il n'y eut pas un seul cas de peste humaine.

Au contraire, dès le retour de la chaleur, la peste est de nouveau apparue, coïncidant avec une augmentation de la vitalité des *X. cheopis*.

F. Estrade s'est également demandé si le facteur pluie jouait un rôle quelconque sur l'endémo-épidémie, indépendamment de l'humidité atmosphérique qui est constante en Emyrne et intervient très vraisemblablement avec la température sur la biologie de la *X. cheopis*.

Les courbes qu'il a dressées sont très suggestives : il n'y a aucune relation entre la pluie et la peste.

Bien plus, la date d'apparition des pluies dans les divers districts de la circonscription de l'Emyrne s'oppose à celle du retour de la peste dans les mêmes districts. Les légers écarts de température qui existent entre eux, et dépendent de leur situation par rapport à la zone de la forêt, suffisent désormais à expliquer cette anomalie restée jusqu'alors une énigme; la peste suivant très régulièrement sa marche du Nord au Sud entre août et février alors que les pluies suivent un régime inverse.

Inspection de la Circonscription Médicale de l'Emyrne.

Une épidémie de coccidiose sur des lapins d'élevage, *(Note résumée)*.

Par M.-Y. Jospin.

Une véritable épidémie de coccidiose sévit depuis quatre mois chez les lapins de l'élevage de l'Institut Pasteur de Tananarive. Il paraît vraisemblable d'en attribuer l'origine à l'introduction dans l'élevage, jusque-là indemne, d'animaux achetés au dehors à une époque où un nombre important de lapins fut nécessaire à certaines expériences.

Les symptômes de la maladie sont décrits en détail, ils ne diffèrent pas de ceux qui sont classiques La mortalité des jeunes est considérable, ce qui est inquiétant pour l'avenir de l'élevage et les besoins des services de l'Institut Pasteur.

Les deux formes de coccidiose ont été identifiées, soit par les autopsies, soit par les examens histologiques de l'intestin qui ne

révélèrent aucune trace de coccidie intestinale dans les manifestations hépatiques pures qui furent les premières constatées, avec énormes lésions du foie.

Par la suite, et de plus en plus nettement, les formes mixtes prirent le dessus.

Se référant au travail de PÉRARD (*Annal. Inst. Pasteur*, 1924-1925), l'auteur put caractériser les deux expèces *Eimeria stiedæ* et *Eimeria perforans* dont les oocystes diffèrent notablement.

Le diagnostic fait, il reste la question importante de la prophylaxie, décevante au possible si tant est quelle soit réalisable dans les circonstances présentes. Toutefois, après les tout premiers cas mortels chez les adultes, ceux qui ont résisté semblent vaccinés et il ne meurt plus que des jeunes.

Peut-être les animaux finiront-ils par résister en s'immunisant par des pauci-infections répétées.

On ne peut guère compter que sur cette éventualité.

Institut Pasteur de Tananarive.

M. FONTOYNONT. — Un habitant de Tananarive dut jadis renoncer à l'élevage du lapin à la suite d'une épizootie de coccidiose qui fit disparaître une soixantaine d'animaux en peu de temps.

M. GIRARD. — Il serait désirable que des élevages surveillés existent en dehors de ceux de l'Institut Pasteur, afin que nous soyons assuré de trouver, en cas de nécessité, les animaux indispensables au fonctionnement des services de la rage et de la vaccine, pour ne citer que ceux d'utilité publique. Nous avons lieu de nous méfier des animaux achetés sur le marché, dont la provenance est inconnue et qui nous ont donné des déboires.

Le concours du Service Vétérinaire et de l'élevage serait en l'occurrence des plus précieux.

ERRATUM

Dans le Mémoire de Mme PHISALIX et CH. URBAIN : *Action de quelques microbes pathogènes sur la Vipère aspic et les Couleuvres tropidonotes* :

Page 267, 34e ligne, *lire* : macrorhine (éléphant de mer), *au lieu de* : macrorhinque ;

Page 269, 24e ligne, *lire* : $1/10^e$ cm^3, *au lieu de* : 2 cm^3 ;

Page 269, 25e ligne, *lire* : 2 cm^3, *au lieu de* : $1/10^e$ cm^3.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.